

Protein C- und Antithrombin III-Aktivität -
Stellenwert bei der Diagnose und Verlaufsbeurteilung
unterschiedlicher systemischer Entzündungssyndrome bei
kritisch kranken Patienten

DISSERTATION

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Herrn Stefan Hagel
geboren am 09. Juni 1978 in Biberach/Riss

Erster Gutachter: Prof. Dr. Th. Koch, Dresden

Zweiter Gutachter: PD Dr. W. Lösche, Jena

Dritter Gutachter: Prof. Dr. K. Reinhart, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.07.2006

Aus der
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Direktor: Prof. Dr. med. Konrad Reinhart
Betreuer: Dr. med. Frank Martin Brunkhorst

1. Abkürzungsverzeichnis

ACCP / SCCM	American Society of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
ALI	Acute Lung Injury
APC	Activated Protein C
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AT III	Antithrombin III
AUC	Area Under the Curve
Bcl-2	B-Cell Lymphoma/Leukemia-2
C4-BP	C4-Binding Protein
CD	Cluster of Determination
CDC	Center of Disease Control
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
CRP	C-Reactive Protein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
EPCR	Endothelial Protein C Receptor
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GIT	Gastrointestinal Trakt
ICAM	Intracellular Adhesion Molecule
IL	Interleukin
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITS	Intensivtherapiestation
IU	International Unit
kD	Kilo-Dalton
kPa	Kilo-Pasqual
MAC	Membrane Attack Complex
MAP	Mean Arterial Pressure
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NF-κB	Nuclear Factor - κB
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PAF	Platelet Activating Factor

PAI	Plasminogenactivator-Inhibitor
PaO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PAR	Protease Activated Receptor
PC	Protein C
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patient Data Management System
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver Operator Curve
SAP	Systolic Arterial Pressure
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SAPS	Simplified Acute Physiologic Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Program for Social Science
TAFI	Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TM	Thrombomodulin
TNF- α	Tumor Necrosis Factor - α
tPA	Tissue Plasminogen Activator
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
WHO	World Health Organization

2. Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2. INHALTSVERZEICHNIS.....	3
3. ZUSAMMENFASSUNG.....	5
4. EINLEITUNG.....	7
4.1 SEPSIS-KRANKHEITSBILD UND DEFINITION.....	7
4.2 SEPSIS UND GERINNUNG.....	10
4.3 EIGENSCHAFTEN VON PROTEIN C.....	14
4.4 EIGENSCHAFTEN VON ANTITHROMBIN III.....	17
4.5 FRAGESTELLUNG.....	19
5. MATERIAL UND METHODE.....	21
5.1 PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE.....	21
5.1.1 Studiendesign.....	21
5.1.2 Studienbeteiligte.....	21
5.1.3 Zeitplan.....	21
5.1.4 Patienteneinschlusskriterien.....	22
5.1.5 Patientendatenerhebung.....	22
5.1.5.1 Erhebungsbogen.....	22
5.1.5.2 Datenerhebung.....	23
5.1.5.3 Patientendateneingabe.....	24
5.2 ETHISCHE UND RECHTLICHE VORAUSSETZUNGEN.....	24
5.3 DEFINITION SIRS, SEPSIS, SCHWERE SEPSIS UND SEPTISCHER SCHOCK.....	25
5.4 DEFINITION SOFA-, APACHE II- UND GERINNUNGSSCORE.....	26
5.4.1 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment).....	26
5.4.2 APACHE II-Score (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation).....	28
5.4.3 Gerinnungsscore.....	28
5.5 BESTIMMUNG DER PROTEIN C-AKTIVITÄT.....	30
5.6 BESTIMMUNG DER ANTITHROMBIN III-AKTIVITÄT.....	30
5.7 BESCHREIBUNG STATISTISCHER VERFAHREN UND AUSWERTUNGSMETHODIK.....	31
6. ERGEBNISSE.....	35
6.1 DEMOGRAPHIE.....	35
6.1.1 Gesamtpatientenkollektiv, Geschlechterverteilung, Outcome.....	35
6.1.2 Altersverteilung in Jahren - aufgeteilt nach Geschlecht, überlebenden und verstorbenen Patienten.....	35
6.1.3 Liegedauer der Gesamtpopulation.....	36
6.1.4 Anzahl von Patienten in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien und deren Outcome.....	37
6.1.5 Infektionsort bzw. – ursache bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock.....	39
6.1.6 Art der Zuweisung.....	39
6.1.7 Aufnahme-, Haupt- und Nebendiagnosen.....	40
6.1.8 Aufnahmeindikation.....	41
6.1.9 Verteilung der durchgeführten Operationen nach Fachgebieten und Anzahl der Patienten mit einem Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.....	42
6.1.10 Entlassungsart von Intensivstation.....	43

6.1.11	APACHE II-Score in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien.....	43
6.1.12	Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien des Maximum SOFA- Score	44
6.2	STATISTISCHE AUSWERTUNG	45
6.2.1	Auswertung zur ersten Fragestellung	46
6.2.1.1	Vergleich der Protein C-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien.....	46
6.2.1.2	Vergleich der AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien.....	48
6.2.1.3	Vergleich der Protein C-Aktivität von überlebenden Patienten, an einer Sepsis -assozierten Todesursache verstorbenen Patienten und Patienten mit anderer Todesursache.....	50
6.2.1.4	Vergleich der AT III-Aktivität von überlebenden Patienten, an einer Sepsis-assozierten Todesursache verstorbenen Patienten und Patienten mit anderer Todesursache.....	52
6.2.1.5	Protein C-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock - getrennt nach überlebenden und verstorbenen Patienten	53
6.2.1.6	AT III-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock - getrennt nach überlebenden und verstorbenen Patienten	54
6.2.1.7	Diagnostische Güte der Protein C- bzw. AT III-Aktivität zur Differenzierung des Zustandes SIRS bzw. Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock.....	55
6.2.2	Auswertung zur zweiten Fragestellung	59
6.2.2.1	Zusammenhang zwischen der Protein C-Aktivität und dem Maximum SOFA-Score	59
6.2.2.2	Zusammenhang zwischen der AT III-Aktivität und dem „Maximum SOFA-Score“	61
6.2.3	Auswertung zur dritten Fragestellung	63
6.2.3.1	Protein C-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus	63
6.2.3.2	AT III-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus	65
7.	DISKUSSION	68
7.1	ERSTE FRAGESTELLUNG	68
7.2	ZWEITE FRAGESTELLUNG	76
7.3	DRITTE FRAGESTELLUNG	78
7.4	METHODISCHE DISKUSSION	83
8.	SCHLUSSFOLGERUNG	86
9.	LITERATURVERZEICHNIS.....	87
10.	ANHANG	96
11.	DANKSAGUNG	104
12.	CURRICULUM VITAE.....	105
13.	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	106

3. Zusammenfassung

Trotz neuer therapeutischer Möglichkeiten weisen die schwere Sepsis und der septische Schock weiterhin eine hohe Mortalität auf. Aus diesem Grund befassen sich zahlreiche Forschungsgruppen intensiv mit den pathophysiologischen Abläufen dieser Erkrankung. Bestandteil der Bemühungen ist es vor allem neue Parameter der generalisierten Entzündungsreaktion und Sepsis zu evaluieren, um eine frühzeitige Diagnose bzw. eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit solchen Parametern - dem Protein C und Antithrombin III (AT III). Einige bereits durchgeführte Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock konnten eine erniedrigte Protein C- bzw. AT III-Aktivität, die zudem mit dem Krankheitsschweregrad und dem Outcome der Patienten korrelierte, feststellen. Da solche Daten jedoch nicht für alle Schweregrade der ACCP/SCCM-Klassifikation vorliegen, war die systematische Untersuchung der Protein C- und AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien und mit unterschiedlichem Outcome Gegenstand dieser Dissertation.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde der Krankheitsverlauf von 323 Patienten aller ACCP/SCCM-Klassifikationen auf drei operativen Intensivtherapiestationen der FSU Jena erfasst und die Protein C- und AT III-Aktivität während des gesamten Behandlungszeitraumes täglich bestimmt. Anhand der erhobenen Daten wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Besitzen die Protein C- bzw. die AT III-Aktivität eine hinreichende diagnostische Güte die verschiedenen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation zu differenzieren und besteht ein Unterschied der Aktivität zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten?
2. Korreliert die Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit der Schwere von, anhand des Maximum SOFA-Score evaluierten, Organdysfunktionen?
3. Ist der Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität durch einen vermehrten Umsatz im Rahmen einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung bedingt und korreliert unabhängig davon die Aktivität mit dem Plasma-Albuminspiegel?

Die Auswertung ergab, dass 83% der Patienten ohne Zeichen einer systemischen Inflammation (n=7), 74% der Patienten mit SIRS (n=201), 81% der Patienten in der Gruppe Sepsis (n=63), 98% der Patienten mit einem septischen Schock (n=44) und alle Patienten mit einer schweren Sepsis (n=8) an mindestens einem Beobachtungstag einen Protein C-Mangel (Protein C-Aktivität < 70%) aufwiesen. Die AT III-Aktivität zeigte eine noch deutlichere Tendenz: 93% der Patienten mit SIRS, 94% der Patienten mit Sepsis und alle Patienten der

Gruppen Kein SIRS, schwere Sepsis und septischer Schock hatten an mindestens einem Beobachtungstag eine AT III-Aktivität unter 80%. Der Mittelwert der Protein C- und AT III-Aktivität war in jeder ACCP/SCCM-Kategorie niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches [Mittelwert \pm SD: Protein C: Kein SIRS 54,7% \pm 15,7, SIRS 61,8% \pm 24,9, Sepsis 60,5% \pm 21,5, schwere Sepsis 49,8% \pm 15,3, septischer Schock 39,3 \pm 22,1 ($p < 0,001$); AT III: Kein SIRS 47,9% \pm 8,4, SIRS 56,9% \pm 14,9, Sepsis 61,5% \pm 18,2, schwere Sepsis 47,5% \pm 8,8, septischer Schock 42,7% \pm 16,8 ($p < 0,001$)]. Überlebende Patienten wiesen im Mittel höhere Protein C- bzw. AT III-Aktivitäten auf als Patienten, die nicht überlebten. Bei Testung der diagnostischen Güte zur Unterscheidung der ACCP/SCCM-Kategorien zeigte sich allerdings, dass beide Parameter im Vergleich zu dem etablierten Marker Procalcitonin eine geringe diagnostische Wertigkeit besitzen. Es konnte des Weiteren festgestellt werden, dass die Höhe der gemessenen Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit dem Ausmaß bestehender Organdysfunktionen negativ korreliert.

Durch Bearbeitung der dritten Fragestellung konnte bei allen Patienten eine positive Korrelation der Albuminspiegel mit der Protein C- und AT III-Aktivität nachgewiesen werden. Patienten mit einer Gerinnungsstörung hatten bei gleichem Albuminspiegel eine niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Dieser Unterschied war bei Patienten mit einem Albuminspiegel ≤ 24 g/l sowohl für die AT III-, als auch für die Protein C-Aktivität hochsignifikant. Bei Patienten ohne Gerinnungsstörung und mit einem Albuminspiegel ≥ 24 g/l hingegen lag die Protein C-Aktivität im Normalwertebereich. Patienten innerhalb einer ACCP/SCCM-Kategorie mit gleichem Albuminspiegel hatten bei gleichzeitigem Bestehen einer Gerinnungsstörung eine niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Die niedrigste Protein C- und AT III-Aktivität trat bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock, einer Gerinnungsstörung und einem Albuminspiegel ≤ 24 g/l auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei einem Grossteil kritisch kranker Patienten eine verminderte Protein C- und AT III-Aktivität vorliegt, wobei Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock, mit einem erniedrigten Albuminspiegel, einer Gerinnungsstörung und zunehmendem Organversagen die niedrigste Aktivität aufweisen. Zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von kritisch kranken Patienten ist weder die Protein C-, noch die AT III-Aktivität geeignet. Weiterhin weisen die Ergebnisse darauf hin, dass sowohl die Gerinnungsstörung, als auch Vorgänge, die den Albuminspiegel beeinflussen (Leberinsuffizienz und Kapillarleck) eine mögliche Rolle beim Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität spielen könnten.

4. Einleitung

4.1 Sepsis-Krankheitsbild und Definition

Die Begriffe Sepsis, Septikämie oder septischer Schock wurden in der Vergangenheit häufig synonym für ein Krankheitsbild benutzt, welches der Chirurg *H. Schottmüller* bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wie folgt definierte: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmüller 1914).

Nach unserem heutigen Verständnis beschreibt Sepsis ein komplexes klinisches Syndrom als Folge einer systemischen Entzündungsantwort auf Bakterien oder deren Produkte. Sepsis wird also nicht durch die Erreger selbst, sondern vielmehr indirekt durch die Antwort des Körpers auf diese verursacht (Hotchkiss und Karl 2003). Die Antwort kann von einem klinisch milden Verlauf mit Fieber oder Leukozytose, bis hin zu Multiorganversagen und Tod variieren (Wheeler und Bernard 1999). Das Ausmaß der individuellen Antwort wird dabei durch die Virulenz der Erreger, der Art des Fokus und der gesundheitlichen Ausgangssituation des Patienten beeinflusst (Villar et al. 2004). Unklar ist bislang ob es bei Sepsis ausschließlich zu einer überschiessenden Reaktion des Immunsystems kommt, oder ob sich im Krankheitsverlauf ein immunsuppressiver Zustand einstellt. Es wird vermutet, dass Sepsis Initial durch einen überschiessenden Anstieg von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist und es bei längerem Sepsisverlauf zu einem Wechsel in einen anti-inflammatorischen, immunsuppressiven Zustand kommt (Hotchkiss und Karl 2003). Die Aufklärung der pathophysiologischen Vorgänge wird jedoch durch das Fehlen einer verbindlichen, allgemein anerkannten und präzisen Definition des Krankheitsbildes erschwert (Damas et al. 1997).

Das Hauptproblem bei der Diagnose einer Sepsis ist, dass Sepsis ein Syndrom ist, welches heterogene Konstellationen von Krankheitszeichen und Symptomen beschreibt, ohne jedoch einen diagnostischen Goldstandard zu besitzen (Angus und Wax 2001). Sepsis von nicht-infektiösen generalisierten Entzündungsreaktionen zu unterscheiden, insbesondere bei kritisch Kranken, ist sehr schwer. Anamnese und klinische Untersuchung, zusammen mit oder ohne Routinelabor, geben oft keinen Anhalt für eine Infektion, besonders bei vorheriger Antibiotikabehandlung (Reinhart 2001). Auch der Nachweis von Bakterien im Blut, lange Zeit als notwendige Bedingung für die Diagnose einer Sepsis angesehen, gelingt nur bei 30-40% der Sepsispatienten und ist zudem unspezifisch, da ein positiver Nachweis auch bei Patienten ohne Sepsis gefunden wird (Reimer et al. 1997). Um die Nomenklatur zu vereinheitlichen und

die Diagnose zu erleichtern wurde 1991 auf einer Konsensus-Konferenz des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) eine Empfehlung zur Definition von Inflammation und Sepsis erarbeitet (Bone et al. 1992). Diese unterteilt Sepsis in drei Schweregrade und führte den Begriff „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) ein. SIRS bezeichnet eine generalisierte inflammatorische Wirtsreaktion, bei der, im Gegensatz zu Sepsis, eine infektiöse Ätiologie ausgeschlossen werden kann. Die drei Schweregrade - Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock - definieren ein Krankheitskontinuum, welches über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organdysfunktionen definiert wird (siehe 5.3). Während es sich bei Sepsis um eine Inflammation als Reaktion auf eine Infektion handelt, beschreiben schwere Sepsis und septischer Schock bereits Folgen der Sepsis mit systemischer Manifestation und Schädigung des Organismus (Bone et al. 1992). Dementsprechend charakterisiert Sepsis den geringsten und septischer Schock den höchsten Krankheits-schweregrad.

Die Empfehlung der ACCP/SCCM ist jedoch in zunehmendem Masse in Kritik geraten. In vielen Studien wird ein sehr hoher Anteil von Patienten mit einem SIRS auf Normal- und Intensivtherapiestationen beschrieben. Häufig scheinen Patienten ohne Inflammation die SIRS-Kriterien zu erfüllen (Pittet et al. 1995; Salvo et al. 1995). Deswegen werden die Einschlusskriterien für SIRS von einigen Autoren als zu unspezifisch angesehen und auch die anderen Schweregrade der ACCP/SCCM-Klassifikation scheinen nur unzureichend die tatsächliche Situation des inflammatorischen Systems zu erfassen (Damas et al. 1997; Vincent 1997). So kann es schwierig sein vorbestehende Krankheiten des Patienten von Begleiterscheinungen und möglichen Folgen einer schweren Inflammation und Sepsis abzugrenzen. Beispielsweise werden ausgeprägte inflammatorisch-septische Prozesse bei einer besseren physiologischen Ausgangssituation des Patienten länger toleriert und häufig dadurch auch maskiert. Umgekehrt können Zustände mit eingeschränkter kardialer Reserve, wie sie bei älteren Patienten oft vorliegen, eine supportive Kreislauftherapie früher notwendig machen. Die Kriterien des septischen Schocks werden somit bei älteren Patienten häufig früher erfüllt. Die Diagnose des septischen Schocks beschreibt in solchen Fällen zwar einen kritischen Patientenzustand, der aber unter Umständen mehr durch die individuellen Voraussetzungen des Patienten bedingt ist als durch eine Inflammation oder Sepsis. Da die Mortalität mit dem Ausmaß der Wirtsantwort steigt (Brunkhorst et al. 2002), ist es jedoch wichtig Patienten in einem frühen Sepsisstadium zu erkennen um frühzeitig effiziente Therapiemassnahmen einzuleiten (Reinhart 2001).

Auch wenn seit der Ära Schottmüller auf dem Gebiet der Forschung über Pathogenese, Pathophysiologie und hieraus bedingte mögliche Therapieansätze Fortschritte erzielt wurden, beträgt die Mortalität für Patienten mit schwerer Sepsis je nach Studie weiterhin 30% (Angus et al. 2001) bis 60% (Brun-Buisson et al. 1995) und für Patienten mit septischem Schock bis zu 81% (Salvo et al. 1995).

Es wird angenommen, dass weltweit jährlich 18 Millionen Menschen an Sepsis erkranken und täglich 1400 Menschen an den Folgen von Sepsis sterben (Villar et al. 2004). *Martin et al.* werteten die vom „National Center of Health Statistics“ in Amerika archivierten Krankenakten aus und stellten während des untersuchten Zeitraums eine Zunahme der Inzidenz um jährlich 8,7% fest. Im Jahr 1979, im ersten von den Autoren betrachteten Jahr, gab es in den USA rund 164000 Fälle von Sepsis. 21 Jahre später war die Anzahl mit knapp 660000 Fällen auf das Vierfache gestiegen. Das entspricht einer Zunahme der Inzidenz von 82,7/100000 im Jahr 1979 auf rund 240/100000 im Jahr 2000 (Martin et al. 2003). Hochrechnungen zufolge treten in Deutschland jährlich 44000-95000 Fälle von schwerer Sepsis auf. Wie eine Studie an drei deutschen Universitätskliniken zeigte betragen die durchschnittlichen Behandlungskosten je Fall 23297 ± 18631 €. Legt man die geschätzten Fallzahlen zugrunde entstehen Gesamtkosten in einer Größenordnung, die 19 - 40% der gesamten Ausgaben für Intensivtherapie in Deutschland entsprechen (Moerer et al. 2002). Gründe für die zunehmende Inzidenz könnten der demographische Wandel in vielen Industrienationen und der medizinische Fortschritt sein. Dieser geht mit einer Zunahme der Invasivität diagnostischer und therapeutischer Massnahmen einher und ist gerade bei älteren Patienten oft mit der Notwendigkeit einer Intensivtherapie verbunden. Diese Patientengruppe ist aufgrund physiologischer Veränderungen des Immunsystems beim Älterwerden und durch Begleiterkrankungen besonders stark gefährdet an Sepsis zu erkranken (Vincent 1997; Reimer et al. 1997).

Diese alarmierenden epidemiologischen Zahlen und das Fehlen adäquater diagnostischer Möglichkeiten macht deutlich wie dringend ein Marker/Kriterium benötigt wird, welcher/s die frühe Diagnose von Sepsis ermöglicht und das Ausmaß der Inflammation objektiv darstellt. Ein idealer Marker sollte eine hohe Spezifität und Sensitivität aufweisen, gleichzeitig methodisch wenig aufwendig, preiswert und leicht verfügbar sein. Er sollte nach Möglichkeit frei von interpretativen Einflüssen und unabhängig von Vor- und Begleiterkrankungen des Patienten sein. Bei der Präanalytik sollte er gut in die klinische Routine integriert werden können und die biologische Halbwertszeit sollte hinreichend lang sein um tägliche Mehrfachbestimmungen zu vermeiden. Er sollte die Unterscheidung zwischen einer

infektiös und einer nicht-infektiös ausgelösten Entzündungsreaktion, eines Organversagen und Schock ermöglichen. Er sollte bei, oder besser schon vor dem Auftreten erster klinischer Zeichen der Sepsis nachweisbar sein. Zusätzlich zu diesen Eigenschaften sollte er Idealerweise mit dem Schweregrad der Sepsis korrelieren, einen Hinweis zur Prognose des Patienten geben können und die Effizienz der Therapiemassnahmen abbilden (Brunkhorst et al. 2002). Eine Vielzahl potentieller Marker kommt dabei in Frage: Zytokine, lösliche Rezeptoren, Akute-Phase-Proteine, Apoptose-, Entzündungs-, Zelloberflächen-, zelluläre- und Gerinnungsmarker.

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es jedoch keinen Marker, der die genannten Anforderungen erfüllt und der einstimmige Anerkennung findet. Eine Expertenrunde diskutierte deswegen im Jahr 2000 die Wertigkeit und Nutzen verschiedener Marker. Dabei erstellten sie unter anderem eine informelle Rangliste von potentiellen Markern, die zur Diagnose und Beurteilung des Sepsisverlaufs in Frage kommen. Als vielversprechendste Marker wurden unter anderem das Procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6) und das antikoagulatorische Protein C genannt (Marshall et al. 2003). IL-6 hat den Nachteil, dass seine biologische Halbwertszeit nur im Minutenbereich liegt und die mangelnde Standardisierung der Tests einen Einsatz im klinischen Alltag ausschliesst. PCT scheint aufgrund seiner weiten biologischen Streubreite, seiner langen Halbwertszeit von 24 Stunden, seiner einfachen Testdurchführung und seiner schnellen Induktionszeit (2h nach bakteriellem Stimulus) bei der Diagnose von Sepsis gut geeignet zu sein. Zudem korreliert die PCT-Konzentration mit dem Ausmaß des infektionsortfernen Organversagen und mit dem Erfolg der therapeutischen Massnahmen zur Fokussanierung. Jedoch sind auch eine Reihe von nicht-infektiösen Stimuli bekannt, die zu einem Anstieg der PCT-Konzentration im Blut führen und somit die lückenlose Verwendbarkeit einschränken (Meisner et al. 1999; Brunkhorst et al. 2002).

4.2 Sepsis und Gerinnung

Schon im Jahr 1968 berichteten *Corrigan et al.* über Veränderungen im Gerinnungssystem bei Patienten mit Septikämie (Corrigan et al. 1968). Untersuchungen zum Ausmaß der Gerinnungsstörung, deren Zeitablauf bei Sepsis und Beziehung zum Endothel zeigten die zentrale pathophysiologische Rolle einer Störung der Hämostase im Krankheitsverlauf. Diese Störung endet im schlimmsten Fall in Thrombosen, Ischämie, Multiorganversagen und schliesslich Tod des Patienten (Esmon 2000).

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , CRP, Komplement und Endotoxin selbst induzieren eine *de novo* Gewebethromboplastin (TF) -Expression auf Monozyten,

Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und, wenn auch in geringerem Ausmaß, auf Endothelzellen (Abraham 2000). Diese gesteigerte Expression erreicht, wie man am Tiermodell nach Injektion von Endotoxin und TNF- α festgestellt hat, ihr Maximum nach 2-4 Stunden (Esmon 1999). TF, der Schlüsselmediator der extrinsischen Gerinnungskaskade, ist normalerweise nur auf glatten Muskelzellen und Fibroblasten im Subendothelium der Blutgefäße lokalisiert. Kommt Blut mit TF in Kontakt, aktiviert es Faktor VII. Der gebildete TF/VIIa-Komplex aktiviert Faktor X. Zusammen mit dem zuvor aktivierten Faktor V, aktiviert Faktor Xa Prothrombin, welches Fibrinogen aktiviert. Der TF/VIIa-Komplex kann zusätzlich, indem er Faktor IX aktiviert, die intrinsische Gerinnungskaskade aktivieren. Experimente widerlegten die anfängliche Meinung, dass Faktor XII und XI, sowie Präkallikrein und Kininogen, die durch Zellwandbestandteile von gram-positiven und gram-negativen Zellen aktiviert werden, die Hauptaktivatoren der Gerinnung bei Sepsis sind. Heute wird der extrinsische Teil als der Aktivator der Gerinnung betrachtet. Extrinsische- und intrinsische Kaskade zusammen unterhalten und verstärken die Wirkung der Gerinnungskaskade (Opal 2000a; Aird 2001). Tabelle 1 und Tabelle 2 fassen die wichtigsten Interaktionen zwischen Gerinnung und Entzündung zusammen (Opal 2000a).

Tabelle 1: Einfluss von Entzündungsparameter auf die Gerinnung (\uparrow = vermehrt, \downarrow = vermindert)

Veränderung	Effekt
\uparrow Proinflammatorische Zytokine	\uparrow Expression von Gewebethromboplastin auf Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen; \downarrow EPCR- und Thrombomodulin-Expression auf Endotheloberfläche; \uparrow PAI-1; \uparrow Freisetzung von TFPI von Endothel mit Aktivitätsverlust
\uparrow Akute-Phase Proteine	\uparrow Bildung von Gerinnungsfaktoren; \downarrow Synthese von AT III; α 1-Antitrypsin inaktiviert aPC und spaltet TFPI; CRP steigert die Expression von Gewebethromboplastin; C4b-Bindungsprotein bindet Protein S; TNF aktiviert Fibrinolyse
\uparrow Neutrophile Granulozyten	Elastase inaktiviert AT III, Thrombomodulin und spaltet TFPI
\uparrow Komplement-Komponenten	\uparrow Aktivierung Neutrophiler-Granulozyten; \uparrow Chemotaxis; \uparrow Zytokinsynthese; Verminderter C1-Esterase-Inhibitor führt zum Kontrollverlust des intrinsischen Gerinnungsweg
\uparrow Aktivierte Monozyten	\uparrow Expression von Gewebethromboplastin; \uparrow IL-6 und TNF-Synthese unterstützen Akute-Phase-Proteine mit prokoagulatorischen Eigenschaften
\uparrow Aktiviertes Endothel	P-Selektin fördert Thrombozytenaggregation; \uparrow Expression von Gewebethromboplastin; PAF Sekretion stimuliert Thrombozyten; \downarrow der Glycosaminoglykane hemmt AT III Bindung; \downarrow Expression von TM und EPCR hemmt Protein C-Aktivierung

Tabelle 2: Einfluss von Gerinnungsparameter auf Entzündung (↑ = vermehrt, ↓ = vermindert)

Veränderung	Effekt
↓ TM- und EPCR- Expression auf Endothelzellen	↓ Aktivierung von Protein C; Aktivitätsverlust der TM-Lektin-Domäne, die Interaktion zwischen Neutrophilen und Endothelzellen hemmt → kann zu verstärkter Neutrophilenbindung führen
↑ intravaskuläre Fibrin -ablagerungen	↑ Neutrophilen- und Monozyten-Adhärenz; ↑ Gefäßpermeabilität
↓ Antithrombin III-Aktivität	↓ Prostacyclin-Synthese der Endothelzellen; ↑ Zytokinsynthese, Leukozytenadhärenz und Chemotaxis
↓ TFPI-Aktivität	Regulationsverlust der Zytokinsynthese in der Mikrozirkulation
↑ Thrombozytenaktivierung	P-Selektin aus Thrombozyten unterstützt Neutrophilen-Adhärenz und Neutrophilen-Endothelzell-Interaktion; Thrombozyten CD-40 Ligand unterstützt Endothelzell-Chemokine und Adhäsionsmolekül-Expression; aktivierte Thrombozyten setzen Chemokine & IL-1ss frei
↓ Protein C-/Protein S-Aktivität	↑ E-Selektin-Expression; ↑ Zytokin-Bildung und Neutrophilen-Adhärenz; ↑ Apoptose endothelialer Zellen
↑ Faktor Xa und TF/VIIa -Komplex Bildung	↑ Zytokin- und Chemokin-Synthese (IL-6 und IL-8) via PAR-1 und PAR-2
↑ Thrombin-Bildung	↑ Zytokin- und Chemokin-Synthese (IL-6 und IL-8) via PAR; ↑ E-Selektin-, P-Selektin- und PAF-Expression, welche Neutrophilen-Endothelzell-Interaktion ermöglicht; ↑ Freisetzung von Bradykinin und Histamin

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten ausserdem in der ersten Stunde nach Endotoxininjektion einen, durch proinflammatorische Zytokine (v.a. TNF- α) verursachten, Anstieg der Fibrinolyseaktivität, der jedoch nur kurzfristig anhält. Schon nach 3-4 Stunden kommt es zu einer verminderten Plasminbildung und parallel zu einer vermehrten Aktivität der Fibrinolyseinhibitoren, wie zum Beispiel „Plasminogen Activator Inhibitor-1“ und „Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor“. Da die entzündungsinduzierte Gerinnungsaktivierung nach 4-5 Stunden ihr Maximum erreicht und zu diesem Zeitpunkt das fibrinolytische System in seiner Wirkung bereits geschwächt ist, stellt sich ein prokoagulatorischer Zustand ein (Levi et al. 1993; Opal und Esmon 2003). Dieser Zustand geht mit einer verminderten anti-koagulatorischen Aktivität, einem erhöhten Umsatz der Gerinnungsproteine und einer vermehrten intravaskulären Fibrinablagerung einher und wird Verbrauchskoagulopathie genannt (ten Cate 2000). *Mammen* postulierte, dass die meisten Patienten mit Sepsis und SIRS eine kompensierte Form der Verbrauchskoagulopathie, also ohne klinische Zeichen einer Blutungsneigung oder Thrombose, aufweisen (Mammen 1998). *Dempfle* weist jedoch darauf hin, dass es bisher keinen endgültigen Beweis dafür gibt, dass diese Gerinnungsstörung Teil des pathogenen Prozesses ist, der zu Organdysfunktion und Tod führt. Auch konnte keine

Studie zeigen, dass die Gerinnungsaktivierung ein unkontrolliert ablaufender Prozess ist oder eine Dekompensation von Gerinnung und Fibrinolyse darstellt. Vielmehr könnten die, bisher als Zeichen der Dekompensation des Gerinnungssystems gedeuteten, vermehrt im Blut nachweisbaren Fibrinkomplexe eine physiologische Folge der gesteigerten Abwehr des Gefäßsystems bei Sepsis sein (Dempfle 2004).

Mehrere Studien konnten bei Patienten mit schwerer Meningokokkämie und bei Patienten mit schwerer Sepsis anderer Genese eine erniedrigte Protein C-Aktivität beobachten (Brandtzaeg et al. 1989; Blanco et al. 1990; Hesselvik et al. 1991; Fourrier et al. 1992; Powars et al. 1993; Fijnvandraat et al. 1995; Hazelzet et al. 1996; Bernard et al. 2001). Die verminderte Protein C-Aktivität manifestiert sich unabhängig vom auslösenden Mikroorganismus und wird bei Infektionen mit gram-positiven und gram-negativen Bakterien, sowie bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* beschrieben (Fisher und Yan 2000). Neben der beobachteten erniedrigten Protein C-Aktivität kommt es auch zu einer verminderten AT III-Aktivität. *Fourrier et al.* zum Beispiel fanden bei mehr als 95% der untersuchten Patienten mit einem septischen Schock eine erniedrigte AT III-Aktivität und auch andere Autoren kamen zu dem selben Ergebnis (Sandset et al. 1989; Hesselvik et al. 1991; Fourrier et al. 1992; Lorente et al. 1993; Mesters et al. 2000). Des Weiteren konnten sie feststellen, dass die AT III- bzw. Protein C-Aktivität bei verstorbenen Patienten während des ganzen Krankheitsverlaufes erniedrigt war, sich bei überlebenden Patienten dagegen normalisierte (Sandset et al. 1989; Fourrier et al. 1992; LaRosa et al. 2002). Zudem korrelierte die Aktivität von Protein C und AT III gut mit der Prognose der Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung (Wilson et al. 1989; Schuster 1993). Neben dem schon erwähnten gesteigerten Verbrauch der Gerinnungsproteine, gibt es weitere mögliche Ursachen für den Abfall der Protein C- und AT III-Aktivität bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock:

- Verminderte Synthese von Protein C bzw. AT III bei Leberinsuffizienz
- Vermehrte Bindung von Protein C an Thrombomodulin und EPCR
- Gesteigerter Abbau von AT III bzw. Protein C
- Inaktivierung von Protein S, Cofaktor von Protein C, durch Komplementfaktor C4-BP

Bis dato gibt es jedoch keine Studie, die zeigen konnte welche der Theorien zutrifft (Philapitsch und Schwarz 1993; Mesters et al. 2000; Hidesaku et al. 2001).

4.3 Eigenschaften von Protein C

Protein C ist eine in der Leber, Vitamin-K abhängig, synthetisierte antithrombotische Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 63 kDa. Von *Seegers et al.* im Jahr 1960 zum ersten Mal beschrieben, gelang es *Stenflo* im Jahr 1976 Protein C aus Rinderplasma zu isolieren. Das Polypeptid aus zwei Ketten (41kD und 21kD) bekam den Namen „Protein C“ da es als drittes auf einer Ionenaustauschersäule eluierte (Plutzky et al. 1986). Die inaktive Form, Protein C, hat eine Plasmakonzentration von 2,8-5,6 µg/ml und keine bisher bekannten wesentlichen biologischen Aufgaben. Die Plasmakonzentration von aktiviertem Protein C (aPC) liegt bei 1,4-3,2 ng/ml und der Referenzbereich der Aktivität beträgt 70-140% (100% = 1 IU/ml) (Yan und Dhainaut 2001; Liaw et al. 2003). Bei Männern steigt der Spiegel im Laufe des Lebens von 0,86 IU/ml in der Altersgruppe der 15-19 jährigen auf 1,04 IU/ml bei den 45-49 jährigen an ($p < 0,0001$) (Tait et al. 1993). *Dolan et al.* konnten bei Ihrer Studie weiterhin feststellen, dass Männer einen signifikant höheren Protein C-Spiegel hatten als Frauen [Mittelwert (Streubreite), 1,07 IU/ml (0,37-2,11) vs. 1,01 IU/ml (0,59-1,61) ($p < 0,001$)] (Dolan et al. 1994).

Protein C wird aktiviert indem ein Thrombin-Thrombomodulin Komplex 12 Aminosäuren vom Aminoende der schweren Kette des Protein C abspaltet (Esmon et al. 1999a). Die Aktivierung durch den Thrombin-Thrombomodulin Komplex kann zusätzlich durch einen, vor allem auf der Oberfläche grosser Arterien lokalisierten, „Endothelialen Protein C Rezeptor“ (EPCR) verstärkt werden. Trotz dieses Aktivierungsbeschleunigers kann aber davon ausgegangen werden, dass die Protein C-Aktivierung hauptsächlich in der Mikrozirkulation stattfindet. Dort spielt aPC eine zentrale Rolle bei der Prophylaxe von Mikrothromben indem es, zusammen mit seinem Cofaktor Protein S, die Gerinnungsfaktoren Faktor Va und VIIIa inaktiviert (Esmon et al. 1999b). Ausserdem unterstützt es die Fibrinolyse indem es den „Plasminogenaktivator-Inhibitor-1“ inaktiviert und die Entstehung von aktiviertem Thrombin-aktivierbarem Fibrinolyse-Inhibitor limitiert (van Hinsbergh et al. 1985). APC selbst wird durch α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin und durch den Protein C-Inhibitor irreversibel inaktiviert (Esmon 2000). Die Halbwertszeit von aPC beträgt 15 Minuten, die des Zymogens 7 bis 9 Stunden (Esmon 1995).

Wie wichtig die Aufgabe des aPC ist, zeigen die lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen bei Neugeborenen, die mit einem absoluten Mangel an Protein C geboren werden. Dabei werden zwei Formen unterschieden: Typ I geht mit einer verminderten Synthese des Protein C einher, Typ II mit einer verminderten Aktivität bei normalem

Plasmaspiegel. Weltweit sind bisher nur 37 Patienten beschrieben, die mit einem nachgewiesenen homozygoten Typ I Mangel geboren wurden und zum Teil eine Protein C-Aktivität unter 0,01 U/ml (= 1%) hatten. Bei diesen Neugeborenen kommt es schon kurz nach der Geburt zu schweren Thrombosen und zu einer Purpura Fulminans (Powars et al. 1987; Axelsson 1995b). Die Prävalenz des heterozygoten Protein C-Mangel (Aktivität 30-65%) beträgt je nach Studie 1:200 (Miletich et al. 1987) bis 1:500 (Tait et al. 1995). Untersuchungen zeigten, dass die Penetranz der heterozygoten Erkrankung unterschiedlich ist und es erst bei Vorliegen einer weiteren Mutation (z.B. Faktor-V Leiden) oder von Risikofaktoren zu einer klinischen Manifestation, meist einer tiefen Beinvenenthrombose, kommt (Miletich et al. 1987). *Miletich et al.* fanden zudem heraus, dass in der gesunden Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:60 eine ähnlich erniedrigte Protein C-Aktivität, wie sie bei Patienten mit einem heterozygoten Mangel vorkommt nachgewiesen werden kann. Die betroffenen Personen haben jedoch kein erhöhtes thrombotisches Risiko. Ein weiterer genetischer Defekt der das Protein C-System betrifft ist die aPC-Resistenz (Faktor V-Leiden). In ca. 90-95% der Fälle wird dieser Defekt durch eine Punktmutation im aktiven Zentrum von Faktor V verursacht (Pos 506 Arg → Glut). Dadurch kann aPC den Faktor V an dieser Stelle nicht mehr spalten und inaktivieren. Stattdessen kann Faktor Va nur durch die langsamer ablaufende Spaltung an Arg-306 inaktiviert werden. Die homozygote aPC-Resistenz betrifft ca. 0,02 % der Bevölkerung und weist ein um 50-100fach erhöhtes Thromboserisiko auf. Die heterozygote Form geht mit einem 5-7fach, bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit einem 30-35fach erhöhtem Thromboserisiko einher. In der Bevölkerung beträgt die durchschnittliche Prävalenz der heterozygoten Form circa 5% (Tait et al. 1995).

Zusätzlich zur vererbten Form gibt es erworbene Formen des Protein C-Mangels. Folgende Ursachen sind bekannt: bei Verbrauchskoagulopathie, tiefer Beinvenenthrombose, Lungenembolie, schweren Lebererkrankungen, Tumorleiden, ARDS, Hämolytisch-Urämisches Syndrom, Vitamin-K Mangel (orale Antikoagulantien), Meningokokkämie, schweren Infektionen, Sepsis, ARDS/ALI und in der Neonatal-Periode. Eine über die Norm erhöhte Protein C-Aktivität kann bei Patienten mit nephrotischem Syndrom, bei Diabetikern, gegen Ende der Schwangerschaft und bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Protein C-Spiegel um 0,05-0,08 IU/ml erhöht) vorkommen. Diese Erhöhung hat jedoch keine bisher bekannte klinische Relevanz (Dolan et al. 1994; Axelsson 1995b; Matthay und Lorraine 2004).

In den letzten Jahren zeigte sich, dass aPC neben der zentralen Rolle im Gerinnungssystem auch Entzündungsvorgänge beeinflussen kann (Fisher, Jr. und Yan 2000). APC hemmt die E-Selektin vermittelte Zelladhäsion (Grinnell et al. 1994), die Neutrophilenaktivierung sowie

die Synthese und Ausschüttung von TNF- α (Hirose et al. 2000; Schmidt-Supprian et al. 2000). Über die Hemmung der Thrombinsynthese verhindert aPC die endotheliale P-Selektin Expression, die Neutrophilen- und Monozyten-Adhäsion und die Bildung des endothelialen Plättchenfaktors (Grinnell und Joyce 2001). Untersuchungen an Ratten konnten zudem zeigen, dass aPC die LPS-induzierte Permeabilitätssteigerung an Pulmonalgefäßen verhindert (Murakami et al. 1996). Zusammen mit dem EPCR, der den MHC I-Molekülen homolog ist, gelangt aPC in den Zellkern und hemmt dort die nukleäre Translokation von NF- κ B (Maruyama 1999; White et al. 2000b; Esmon 2001). Eine weitere anti-inflammatorische Eigenschaft des aPC ist die Induktion der gesteigerten Expression von anti-Apoptose-Genen der Bcl-2 Familie (Opal 2000a). Neben den anti-inflammatorischen konnten jedoch auch pro-inflammatorische Eigenschaften des aPC nachgewiesen werden. So konnten *Hooper et al.* eine durch aPC verursachte gesteigerte Synthese von IL-6 und IL-8 in Endothelzellen des Menschen beobachteten (Hooper et al. 1998). Neben dieser pro-inflammatorischen Wirkung und obwohl die meisten Versuche *in vitro* oder an Tieren durchgeführt wurden, kann man aber von einem anti-inflammatorischen Potential des aPC beim Menschen ausgehen (Bernard et al. 2001).

Ob bei einem Protein C- Mangel Protein C substituiert werden sollte ist Gegenstand vieler Kontroversen. Mehrere Studien konnten bei Patienten mit Meningokokkämie zeigen, dass eine Protein C- Substitution die Mortalität senkt (Powars et al. 1993; Rivard et al. 1995; Smith et al. 1997; Ettingshausen et al. 1999; White et al. 2000a). Bei Patienten mit schwerer Sepsis anderer Genese hingegen konnten die meisten Studien keinen Überlebensvorteil erkennen oder die Ergebnisse waren nicht eindeutig (Esmon 1995). Seit kurzem steht jedoch aktiviertes Protein C zur Verfügung und wurde auch erfolgreich im Rahmen der PROWESS-Studie getestet. In dieser prospektiv randomisierten Multicenterstudie wurde Patienten mit schwerer Sepsis rekombinantes humanes Aktiviertes Protein C (XIGRIS®) substituiert. Dadurch konnte eine Senkung der 28 Tage Mortalität bei schwerer Sepsis um 6,1% erzielt werden (24,7% vs. 30,8%). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 19,4% (Bernard et al. 2001).

4.4 Eigenschaften von Antithrombin III

Antithrombin III (AT III) ist ein 58 kD schweres, einkettiges Glykoprotein aus der Familie der Serpine, den Serinprotease-Inhibitoren. Das in der Leber synthetisierte Protein wurde im Jahr 1905 von *Morawitz* entdeckt und kommt im Plasma in einer Konzentration von 18-30 mg/dl vor. Dies entspricht einer Aktivität von 80-120% (1 IU = 100%). Die Halbwertszeit von AT III beträgt 55-70 Stunden (Axelsson 1995a). *Dolan et al.* untersuchten 9648 gesunde Blutspender und fanden heraus, dass der AT III-Spiegel bei Männern physiologischerweise signifikant höher ist als bei Frauen [(Mittelwert (Streubreite), Männer 1,10 IU/ml (0,72-1,65) Frauen 1,07 IU/ml (0,75-1,96) ($p < 0,001$)] (*Dolan et al.* 1994). *Tait et al.* entdeckten ausserdem, dass Frauen nach ihrer Menopause die höchsten AT III-Spiegel haben und bei Männern die Spiegel ab dem 45. Lebensjahr allmählich abfallen (*Tait et al.* 1993).

AT III ist der wichtigste im Blut zirkulierende Inhibitor der Gerinnung und für etwa 80% der Thrombinhemmung im Plasma verantwortlich (Perry 1994). AT III hemmt hauptsächlich die aktivierten Serinproteasen Thrombin, Faktor IXa und Xa. Daneben werden auch die Faktoren XIa und XIIa sowie Plasmin, Kallikrein, der Komplementfaktor C1 und der TF-VIIa-Heparin Komplex inhibiert (Buller und ten Cate 1989). Die Bildung des Komplexes zwischen Protease und AT III ist ein langsam ablaufender Prozess, bei dem die Protease AT III als Substrat erkennt und spaltet. Die Spaltung bindet die Serinprotease irreversibel an AT III. AT III wird während dieses Vorganges inaktiviert und durch die Elastase aktivierter neutrophiler Granulozyten mit einer Halbwertszeit von weniger als 5 Minuten abgebaut (Wilson et al. 1996). Diese Interaktion zwischen AT III und Protease wird in Gegenwart von Glykosaminoglykanen wie Heparin oder Dermatansulfaten 1000-2000fach beschleunigt (Axelsson 1995a; Mammen 1998). In Abwesenheit von Heparin bindet AT III an Heparansulfat, ein Glykosaminoglykan auf der Oberfläche von Endothelzellen. In diesem Fall wirkt AT III, im Gegensatz zu seiner sonstigen Eigenschaft als systemisches Antikoagulant, durch Induktion der Prostazyklinsynthese, lokal antithrombotisch und antiinflammatorisch. Prostazyklin verhindert die Thrombozyten-aggregation und -adhäsion, die Neutrophilenadhäsion am Endothel und hemmt die IL-6, IL-8 und TNF- α Freisetzung durch Endothelzellen (Opal 2000b; DePalo Vera et al. 2001). Möglicherweise induziert AT III, über Signaltransduktion mit Syndecan-4 und durch Hemmung von NF- κ B, weitere entzündungshemmende Vorgänge (Dunzendorfer et al. 2001; Oelschlager et al. 2002).

Im Jahr 1965 beschrieb *Egeberg* zum ersten Mal den autosomal-dominant vererbten AT III-Mangel, bei dem eine AT III-Aktivität von 40-70% messbar ist. Es werden zwei Typen

unterschieden: Typ I ist die „klassische“ Form, bei der AT III vermindert ist. Typ II hingegen zeichnet sich durch eine normale AT III-Plasmakonzentration bei verminderter Aktivität aus. Die häufigste klinische Präsentationsform des AT III-Mangel ist die tiefe Beinvenenthrombose. Die Prävalenz des Typ I beträgt in der Normalbevölkerung 1:4200, des Typ II 1:280 (Axelsson 1995a). Zusätzlich zur vererbten Form gibt es erworbene Formen des AT III-Mangels. Folgende Ursachen sind bekannt: verminderte Synthese (Frühgeborene, Lebererkrankungen), erhöhter Verlust (nephrotisches Syndrom), vermehrter Verbrauch (DIC), bei entzündlichen Darmerkrankungen, physiologisch (im Alter, bei Neugeborenen), bei Sepsis und Infektionen oder durch Medikamente verursacht (Heparin) (Blauhut et al. 1985; Hesselvik et al. 1991; Fourrier et al. 1992; Lane et al. 1994).

Ob bei einem Antithrombinmangel AT III substituiert werden soll ist Gegenstand vieler Kontroversen. In Tierversuchen konnte bei Ratten mit Sepsis eine verminderte Mortalität nach AT III-Substitution nachgewiesen werden (Baudo et al. 1998; Eisele et al. 1998). Studien bei Patienten mit schwerer Sepsis waren hingegen nicht konsistent und es gibt einerseits Autoren die einen nicht signifikanten (Fourrier et al. 1993; Lamy et al. 1996) oder einen signifikanten (Vinazzer 1989; Baudo et al. 1998; Eisele et al. 1998) Überlebensvorteil feststellen konnten. In der bisher grössten Studie zur AT III-Substitution bei Patienten mit schwerer Sepsis (KyberSept) konnte allerdings kein Vorteil bezüglich der 28 Tage Mortalität nachgewiesen werden (Mortalität: 38,9% vs. 38,7% Placebogruppe). Eine weitere Auswertung zeigte jedoch, dass eine Subgruppe von Patienten, die ohne Heparin behandelt wurden von der AT III- Substitution profitierte (28 Tage Mortalität: 43,6% vs. 37,8%; $p=0,08$) (Warren et al. 2001). Dies ist mit der Tatsache vereinbar, dass AT III an Glycosaminoglycane auf der Endothelzelloberfläche oder auf Entzündungszellen binden muss um optimal seine antientzündlichen und lokalen antikoagulatorischen Fähigkeiten ausüben zu können. Da dieser Vorgang jedoch kompetitiv durch Heparin gehemmt wird, kann AT III vermutlich diese lokalen antientzündlichen Fähigkeiten nicht mehr ausspielen (Hoffmann et al. 2000).

4.5 Fragestellung

Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Veränderungen im Gerinnungssystem und der Abfall der Protein C- und AT III-Aktivität schon vor dem Auftreten klinischer Zeichen der Sepsis stattfinden. *Mesters et al.* konnten zum Beispiel zeigen, dass der Abfall der Protein C-Aktivität 12 Stunden bzw. 16 Stunden vor der klinischen Diagnose „septischer Schock“ bzw. „schwere Sepsis“ stattfand. Zu derselben Erkenntnis kamen *Yan et al.* bei ihrer Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis. In einer Gruppe von Patienten mit normalen Werten für Quick, PTT und Thrombozytenzahl beobachteten sie bei 9 von 10 Patienten eine Protein C-Aktivität unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches. Diese von Masters, Yan und weiteren Autoren gemachten Beobachtungen weisen folglich darauf hin, dass der Abfall der Protein C-Aktivität schon zu einem Zeitpunkt stattfindet, an dem die Routineparameter der Gerinnung noch normal sind und es keine klinischen Anzeichen für einen schweren Krankheitsverlauf gibt (Lorente et al. 1993; Masters et al. 1996; Kidokoro et al. 1996, Mammen 1998; Yan et al. 2001). Aufgrund dieser Tatsache und der oben beschriebenen Beobachtung, dass die Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit der Prognose und dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, kommen beide Parameter als mögliche Marker bei der Diagnose und Verlaufsbeurteilung für systemische Entzündungssyndrome in Frage. In den bisher durchgeführten Studien wurde die Protein C- bzw. AT III-Aktivität jedoch nur bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock hinreichend untersucht. Eine Aussage zum Verhalten der Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei den anderen Schweregraden der ACCP/SCCM-Klassifikation ist somit nicht möglich. Ausserdem wurde die Aktivität nur an wenigen Tagen und an kleinen Fallzahlen bestimmt.

In dieser Dissertation wurde nun zum ersten Mal bei Patienten aller ACCP/SCCM-Kategorien täglich, während der gesamten Liegezeit eines Patienten auf der Intensivstation, die Protein C- und AT III-Aktivität bestimmt. Ein Schwerpunkt der Auswertung sollte dabei auf der Differenzierung der verschiedenen Schweregrade von Sepsis liegen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der AT III- bzw. Protein C-Aktivität und dem Ausmass von Organ-dysfunktionen erkennen zu können, wurde in einem zweiten Schritt die Protein C- und AT III-Aktivität zusammen mit dem Maximum SOFA-Score betrachtet. Da es bisher nur widersprüchliche Aussagen über die Ursache der verminderten Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten mit Sepsis gibt, wurde in einem weiteren Schritt untersucht ob der Abfall durch einen gesteigerten Umsatz im Rahmen einer schweren Gerinnungsstörung verursacht wird und ob die Aktivität mit dem Plasma-Albuminspiegel korreliert.

Aus diesem Konzept liessen sich drei **Fragestellungen** ableiten, die diese Dissertation beantworten sollte:

- 1. Besitzen die Protein C- bzw. die AT III-Aktivität eine hinreichende diagnostische Güte die verschiedenen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation zu differenzieren und besteht ein Unterschied der Aktivität zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten?*
- 2. Korreliert die Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit der Schwere von, anhand des Maximum SOFA-Score evaluierten, Organdysfunktionen?*
- 3. Ist der Abfall der Protein C- bzw. Antithrombin III-Aktivität durch einen gesteigerten Umsatz der Proteine im Rahmen einer Gerinnungsstörung bedingt und korreliert die Aktivität unabhängig davon mit dem Plasma-Albuminspiegel ?*

5. Material und Methode

5.1 Planung und Durchführung der Studie

5.1.1 Studiendesign

Die Studie wurde als Beobachtungsstudie an Patienten der drei operativen Intensivstationen der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der FSU Jena durchgeführt. Die Patientenklassifizierung und Datenerhebung zum klinischen Verlauf erfolgte prospektiv.

5.1.2 Studienbeteiligte

Die Studie wurde ab Januar 2001 von Prof. Dr. K. Reinhart und Dr. F.M. Brunkhorst, die zugleich für die Koordination und Betreuung verantwortlich waren, initiiert und durchgeführt. Die Daten für diese Doktorarbeit wurden von zwei Doktoranden der Humanmedizin, wobei einer der Verfasser dieser Dissertation ist, und der Studienschwester der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, B. Korda erhoben. Die EDV-Datenbank wurde in Zusammenarbeit mit Dipl. Ing. F. Rissner (EDV Abteilung, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der FSU Jena) erstellt. Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit E. Kuhnt (Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie Universität Leipzig) durchgeführt. Die serielle Bestimmung der Messparameter wurde von dem Institut für Klinische Chemie der FSU Jena ohne Kenntnis des klinischen Verlaufes der Patienten ausgeführt.

5.1.3 Zeitplan

Der Zeitplan beinhaltete eine Vorbereitungszeit, die Phase der Datenerhebung, Dateneingabe und Datenauswertung. Der Vorbereitungszeitraum von Januar 2001 bis Mitte März 2001 wurde benötigt um:

- den Patientendaten-Erhebungsbogen zu erstellen
- sich mit COPRA und FoxPro, den beiden „elektronischen Krankenaktensystemen“ der Intensivstationen vertraut zu machen
- das Votum der Ethikkommission zu beantragen

Die Phase der Datenerhebung begann mit Studieneinschluss des ersten Patienten am 13.3.2001 und konnte, nachdem der letzte Patient am 26.9.2001 in die Studie eingeschlossen wurde, am 16.10.2001 nach Verlegung aller Studienpatienten beendet werden.

5.1.4 Patienteneinschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die während des Studienzeitraumes auf die Intensivtherapiestation 1, 2 und 3 der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der FSU Jena aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllten:

- Voraussichtliche Liegedauer > 48h
- Vorliegen der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Alter > 18 Jahre
- Lebenserwartung > 4 Wochen
- keine vorliegende Schwangerschaft

Betrug die Verweildauer eines Patienten auf der Intensivstation wider Erwarten weniger als 48 Stunden wurde er nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

5.1.5 Patientendatenerhebung

5.1.5.1 Erhebungsbogen

Jeder Studienpatient bekam bei Aufnahme auf die Intensivtherapiestation eine Fallnummer zugeordnet und es wurde einmalig ein Erhebungsbogen-Deckblatt angelegt. Auf diesem wurden folgende Daten dokumentiert bzw. berechnet:

- Patientenstammdaten
- Aufnahme-, Haupt-, Neben- und Interkurrente-Diagnosen
- Durchgeführte Operationen
- Indikation der Aufnahme
- APACHE II-, SAPS II- und Injury Severity-Score

Zusätzlich zu diesem Deckblatt wurde bis zur Verlegung von der Intensivtherapiestation bzw. Tod des Patienten täglich ein Verlaufsbogen geführt. In diesem Verlaufsbogen wurde dokumentiert bzw. berechnet:

- Laborwerte
- Medikamente / Antibiotikatherapie / Blutprodukte
- Invasive Massnahmen
- SOFA-Score / ACCP/SCCM-Klassifikation
- Mikrobiologische Diagnostik / Serologie / Virologie
- Diagnostische Massnahmen zur Fokussuche / Bildgebende Verfahren
- Infektionsort

Der komplette Patientendaten-Erhebungsbogen kann im Anhang eingesehen werden.

5.1.5.2 Datenerhebung

Während des Beobachtungszeitraumes erfüllten von insgesamt 1095 auf die Intensivstationen aufgenommenen Patienten 323 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Während des gesamten Erfassungszeitraumes wurden 3373 Patiententage in der Studie beobachtet. Ein Patiententag in dieser Studie umfasste 24 Stunden, von 6:00 Uhr bis 6:00 Uhr des darauffolgenden Tages. An diesem Folgetag wurden mit Hilfe des von den Intensivstationen verwendeten „elektronischen Krankenaktensystem“ COPRA, die Patientenparameter der zurückliegenden 24 Stunden komplett analysiert. Dabei wurden die Minima/Maxima der Laborwerte und der physiologischen Parameter jedes Studienpatienten dokumentiert und der SOFA-Score berechnet. Da die meisten Patienten am ersten Beobachtungstag nicht um 6:00 Uhr auf die Intensivstation aufgenommen wurden, ist der Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und 6:00 Uhr des Folgetages analysiert worden. Letzter Beobachtungstag eines Patienten war der Entlassungstag von der Intensivstation bzw. Tod des Patienten.

Die zur Bestimmung der Protein C-Aktivität erforderliche Blutprobenentnahme erfolgte einmal täglich im Rahmen der Routineblutentnahme um 6:15 Uhr mit einer 3,0 ml Citrat-Monovette. Bei Patienten die nach 6:30 Uhr auf die Intensivstation aufgenommen wurden konnte die Protein C-Aktivität des ersten Beobachtungstages nicht bestimmt werden. Nach der Blutentnahme wurde das Zitratblut von dem Institut für Klinische Chemie bearbeitet und das Plasma bei -80°C eingefroren. Die Bestimmung der Protein C- und AT III-Aktivität erfolgte einmal wöchentlich. Die anderen Laborparameter wurden je nach Anordnung des Stationsarztes ein- oder mehrmals am Tag bestimmt. Alle Parameter ausser Protein C, dessen Bestimmung am 10.10.2001 zuletzt durchgeführt wurde, wurden bis zum letzten Tag bestimmt. Fehlten aufgrund technischer Probleme im Labor, fehlender Werteübernahme in COPRA oder mangelnder Dokumentation der Mitarbeiter zu erhebende Parameter, wurde dies in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Die erhobenen Daten wurden täglich gemeinsam mit dem Betreuer der Studie oder dem zuständigen Stationsarzt besprochen und ausgewertet. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die klinische Einschätzung des Schweregrades der Entzündung gemäss den Richtlinien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz gelegt.

5.1.5.3 Patientendateneingabe

Nach Abschluss der Patientendatenerhebung wurden die auf Papier erhobenen Daten in eine Datenbank von Microsoft®Access 2000 (Microsoft, Seattle, USA) übertragen. Diese Datenbank wurde in Zusammenarbeit mit Dipl. Ing. F. Rissner (EDV-Abteilung der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der FSU Jena) erstellt. Das erstellte Programm überprüfte die eingegebenen Werte auf Formatfehler wie zum Beispiel Punkt statt Komma und erkannte unplausible Werte die ausserhalb zuvor definierter Grenzen lagen. Ein Eingabefehler wie zum Beispiel Temperatur „3,95 °C“ statt „39,5 °C“ wurde erkannt. Hingegen konnten Falsch-eingaben wie zum Beispiel Leukozyten „2,5 G/l“ statt „25 G/l“ nicht erkannt werden, da beide Angaben möglich sind. Fehler die bei der Eingabe nicht erkannt wurden, wurden bei einer weiteren manuellen Überprüfung der Datenbank durch die Doktoranden korrigiert. Vor Auswertung der Ergebnisse wurden die Daten zusätzlich auf Ihre Konsistenz geprüft. Dabei wurde zum Beispiel kontrolliert ob die Laborwerte bei der ACCP/SCCM-Klassifikations-einteilung mit den Angaben auf der Laborseite des Verlaufsbogen übereinstimmen und ob die ACCP/SCCM-Klassifizierung richtig vorgenommen wurde.

5.2 Ethische und rechtliche Voraussetzungen

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena begutachtet und gebilligt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der in der Deklaration von Helsinki festgelegten Prinzipien durchgeführt. Nach Aufklärung über den wissenschaftlichen Zweck der Blut-entnahme durch den Stationsarzt wurde die Zustimmung der Patienten, bzw. bei nicht-einwilligungsfähigen Schwerstkranken deren mutmassliche Zustimmung durch den nächsten Angehörigen eingeholt.

5.3 Definition SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Die in der Studie verwendeten Begriffe zur Einteilung einer inflammatorischen Reaktion von Patienten in verschiedene Schweregrade orientieren sich an den Richtlinien beziehungsweise den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz des „American College of Chest Physicians“/ „Society of Critical Care Medicine“ (ACCP/SCCM) von 1991 und der „European Society of Intensive Care Medicine“ (Bone et al. 1992).

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

SIRS beschreibt eine systemische inflammatorische Wirtsreaktion, bei der eine infektiöse Ätiologie ausgeschlossen werden kann. Nicht infektiöse Ursachen können schwere Gewebeschädigungen wie Polytrauma, Pankreatitis, Autoimmunerkrankungen oder ein operativer Eingriff sein. SIRS liegt vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Hypo- ($< 36\text{ °C}$) oder Hyperthermie ($> 38\text{ °C}$)
- Leukozytose $\geq 12000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder $\geq 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild
- Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ u./o. $\text{paCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ u./o. Beatmung

Erfüllte ein Patient weniger als 2 Kriterien wurde er der Gruppe „Kein SIRS“ zugeordnet.

Sepsis

Nachweis eines SIRS und zusätzlich Diagnose einer Infektion bzw. klinischer Infektionsverdacht. Ein mikrobiologischer Nachweis wird nicht vorausgesetzt, ist jedoch anzustreben. Beispielhaft:

- Nachweis von Leukozyten in einer normalerweise sterilen Körperflüssigkeit
- Perforation eines Hohlorgans, Peritonitis, Bakteriämie
- Radiologischer Nachweis einer Pneumonie
- Purulentes Sputum oder purulente Wundsekretion

Schwere Sepsis

Vorliegen einer Sepsis mit wenigstens einem der folgenden Kriterien für eine Organdysfunktion:

- Akute Enzephalopathie: Reduzierte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Kardiovaskuläre Dysfunktion: Arterielle Hypotension definiert als $\text{SAP} \leq 90\text{ mmHg}$ oder $\text{MAP} \leq 70\text{ mmHg}$ über mindestens 1 Stunde trotz adäquater intravasaler Volumenfüllung bei Abwesenheit anderer Schockursachen

- Renale Dysfunktion: Diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h trotz adäquater Volumensubstitution über mindestens zwei Stunden oder Anstieg des Serum-Kreatinin >2 fach oberhalb des Referenzbereich des jeweiligen Labors
- Respiratorische Dysfunktion: $P_aO_2/FIO_2 < 250$ mmHg
- Hämatologische Dysfunktion: Thrombozytenzahl $< 100\,000/\mu\text{l}$
- Metabolische Azidose: Base Excess < 5 mmol/l oder pathologische Plasma-Laktatkonzentration $> 1,5$ fach oberhalb des Referenzbereich des jeweiligen Labors

Septischer Schock

Ein septischer Schock liegt vor, wenn sämtliche folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)
- Diagnose einer Infektion bzw. klinischer Infektionsverdacht
- Nachweis einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie:
SAP ≤ 90 mmHg oder MAP ≤ 70 mmHg für min. 2 Stunden und Einsatz von Vasopressoren für min. 1 Stunde (Noradrenalin, Adrenalin jeweils $> 0,1$ $\mu\text{g/kg/min}$ oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich, um den SAP > 90 mmHg oder den MAP > 70 mmHg zu halten.

5.4 Definition SOFA-, APACHE II- und Gerinnungsscore

5.4.1 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment)

Der Sofa-Score wurde 1994 entwickelt um Schweregrad und Auswirkung eines „Multi Organ Dysfunction Syndrome“ im Behandlungsverlauf bei Intensivpatienten charakterisieren zu können. Mit diesem Score wird der Grad einer Organdysfunktion während des Krankheitsverlaufes eines Patienten evaluiert. Obwohl der Score nicht dazu entwickelt wurde Prognosen hinsichtlich der Letalität aufzustellen, sind höhere SOFA-Werte mit einer höheren Letalität assoziiert (Vincent et al. 1998). Täglich wird bei sechs Organsystemen jeweils der schlechteste Zustand während des Tages mit Punkten bewertet.

0 Punkte = normal bis 4 Punkte = hochgradige Störung (siehe Tabelle 3). Die Summe dieser Einzelscores ergibt den Gesamt-SOFA-Score des Tages. Pro Tag können maximal 24 Punkte vergeben werden. Den neurologischen Status zu bewerten wird durch die Verwendung von Sedativa erschwert. Um realistische SOFA-Werte zu erhalten wurde vorgeschlagen, und in dieser Studie auch umgesetzt, den neurologischen Status so zu bewerten wie er vor Sedation war, oder abzuschätzen wie er ohne Sedativa sein würde (Vincent et al. 1996). Um den

gesamten Krankheitsverlauf darzustellen, wird der „Total Maximum SOFA“ oder der „Maximum SOFA -Score“ berechnet. Beide spiegeln das Ausmass einer Organdysfunktion während des Krankheitsverlaufes gut wieder. Der „Total Maximum SOFA“ wird berechnet indem man jeweils die schlechtesten organspezifischen Punkte des gesamten Erfassungszeitraumes summiert. Der „Maximum SOFA -Score“ ist der höchste Gesamt-SOFA Score eines Tages, den ein Patient während seines Aufenthaltes bekommen hat (siehe Tabelle 4) (Pettila et al. 2002).

Tabelle 3: Berechnungsschlüssel für SOFA-Score nach Vincent et al. 1996

Sofa-Score	1	2	3	4
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)*	<400	<300	<200	<100
Thrombozyten (pro mm ³)	<130.000	<100.000	<50.000	<20.000
Bilirubin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Hypotension**	MAP < 70mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Glasgow Coma Scale***	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dl) oder Urinmenge (ml/d)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 oder Urin < 500ml/d	> 5,0 oder Urin < 200ml/d
* FiO ₂ = Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaO ₂ = Arterieller Sauerstoff-Partialdruck ** Katecholamine werden über mindestens eine Stunde verabreicht (Angabe in µg/kg/min) *** bei Sedation wurde der selbe GCS –Wert wie vor Sedation genommen oder abgeschätzt, wie er ohne Sedation wäre				

Tabelle 4: Beispiel zur Berechnung des „Maximum SOFA-Score“ und des „Total Maximum SOFA“. Maximum SOFA-Score = 14 (Tag 3); Total Maximum SOFA = 15 (4+3+4+4)

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Respiration	1	1	2	1
Kreislauffunktion	0	0	1	4
Nierenfunktion	4	2	2	2
Gerinnung	2	2	3	2
Leberfunktion	3	3	4	2
ZNS-Status	1	1	2	2
Gesamt	11	9	14	13

5.4.2 APACHE II-Score (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation)

Der APACHE-Score wurde 1981 von *Knaus et al.* entwickelt. Sie vertraten die Meinung, dass die Schwere einer Erkrankung besser durch die Veränderung der physiologischen Parameter beschrieben wird als durch den Krankheitsverlauf oder die Diagnose selbst. Untersuchungen ergaben, dass der APACHE-Score signifikant mit dem Verlauf einer Erkrankung und dem Outcome von Patienten auf der Intensivstation korreliert. Der erste APACHE-Score bestand aus 34 zu erhebenden Variablen und wurde aufgrund seiner Komplexität 1985 durch den nur aus 12 Variablen bestehenden APACHE II-Score ersetzt (Knaus et al. 1985). Der numerische Score wird auf Intensivstationen benützt um die Schwere der Erkrankung eines Patienten zu objektivieren. Er errechnet sich aus der Summe der Punkte, die für den aktuellen physiologischen Zustand des Patienten, das Alter und für fünf chronische Vorerkrankungen vergeben werden. Die Bestimmung des aktuellen physiologischen Zustandes erfordert die Erhebung von 12 Parametern innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Diese Parameter sind Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ -Index, Hämatokrit, Kalium-, Natrium-, Kreatinin-plasmaspiegel, pH-Wert, Leukozyten, Körpertemperatur und GCS-Score. Dabei wird die weitestgehende Abweichung der einzelnen Parameter vom Referenzbereich bewertet. Die Gesamtpunktezahll des Score kann Werte zwischen 0 und 71 erreichen. Für fehlende Messwerte werden definitionsgemäss keine Punkte vergeben. Die Anzahl der Punkte korreliert eng mit der Wahrscheinlichkeit des Patienten zu versterben. Für 0-4 Punkte beträgt sie zum Beispiel 1,9%, für 5-9 Punkte 3,9% und für Patienten mit 35 und mehr Punkten 84%. Die Mortalitätsrate ist jedoch auch von der zugrundeliegenden Erkrankung abhängig. So ist die Wahrscheinlichkeit zu versterben für Patienten mit septischem Schock und einer Punktezahll von 10-19 doppelt so hoch, wie für Patienten mit Herzinsuffizienz und derselben Punktezahll (26% vs. 13%) (Chen et al. 2004).

5.4.3 Gerinnungsscore

Im Rahmen der dritten Fragestellung wurde für jeden Patienten anhand eines Punktesystems bestimmt ob an dem Tag mit der niedrigsten gemessenen Protein C- bzw. AT III-Aktivität eine Gerinnungsstörung vorlag. Als Grundlage für dieses Punktesystem dienten die Kriterien zur Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) der „International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“ (Taylor et al. 2004). Diese Kriterien wurden vorgeschlagen um die Diagnose einer DIC zu vereinfachen und zu standardisieren.

Die ISTH-Kriterien setzen sich aus der Thrombozytenzahl, dem Quick-Wert, dem Plasma-Fibrinogenspiegel und dem Vorhandensein von erhöhten Fibrinspaltprodukten im Blut

zusammen. Die ersten drei genannten Kriterien wurden von uns, wie von der ISTH vorgeschlagen übernommen. Das vierte Kriterium, das Vorhandensein erhöhter Fibrinspaltprodukte, konnte nicht übernommen werden, da dieser Parameter in unserer Studie nicht täglich bestimmt wurde. Das Kriterium „erhöhte Fibrinspaltprodukte“ des ISTH-Score unterscheidet zwischen den Zuständen „nicht erhöhte - = 0 Punkte“, „moderat erhöhte - = 2 Punkte“ und „stark erhöhte Fibrinspaltprodukte = 3 Punkte“ ohne jedoch genaue Grenzwerte anzugeben. Werden in dem ISTH-Score mindestens 5 der möglichen 8 Punkte erreicht, kann die Diagnose DIC vermutet werden. Als zusätzliches viertes Kriterium zur Diagnose einer Gerinnungsstörung wurde in dieser Dissertation der Thrombozytenabfall um $\geq 30\%$ innerhalb von 24 Stunden genommen. War der Abfall der Thrombozyten grösser als 30% bekam der Patient 2 Punkte, gab es keinen Abfall oder war dieser kleiner als 30% wurden keine Punkte vergeben.

In dieser Dissertation wurde ab einer Gesamtpunktzahl von zwei Punkten von dem Vorliegen einer Gerinnungsstörung ausgegangen (siehe Tabelle 5). Da in dieser Studie die ISTH-Kriterien, mangels Nachweis von Fibrinspaltprodukten, nicht erfüllt werden konnten, entschieden wir uns eher von einer „Gerinnungsstörung“ als von einer DIC zu sprechen.

Tabelle 5: Kriterien zur Diagnose einer Gerinnungsstörung

Parameter	Werte	Score-Punkte*
Thrombozyten; G/l	> 100	0
	> 50 - \leq 100	1
	\leq 50	2
Fibrinogen; g/l	> 1	0
	\leq 1	1
Quick; %	> 48	0
	36 - 48	1
	< 36	2
Thrombozytenabfall innerhalb 24 Stunden; %	\leq 30	0
	> 30	2

* ≥ 2 Punkte = Gerinnungsstörung positiv

5.5 Bestimmung der Protein C-Aktivität

Die Bestimmung der biologischen Aktivität des im Patientenplasma vorhandenen Protein C wurde von dem Institut für Klinische Chemie der FSU-Jena durchgeführt. Die Aktivität wird in Internationalen Einheiten (IU) gemessen, wobei 1 IU der Protein C-Aktivität in 1 ml WHO Standard-Plasma entspricht. Die Aktivität wird in Prozent angegeben (1 IU/ml = 100%) (Hubbard 1988). Bei dem verwendeten Verfahren handelt es sich um eine chromogene Bestimmungsmethode mit dem *Coamatic®* Test (*Chromogenix, Schweden*). Bei diesem Test wird das im Plasma vorhandene Protein C mit dem spezifischen Protein C-Aktivator Protac®, dem Gift der Schlangenart „Südlicher Kupferkopf“ aktiviert. Das aktivierte Protein C spaltet anschliessend das hinzugefügte synthetische Peptid S-2366™, welches den natürlichen Spaltort der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa imitiert. Der abgespaltene gelbe Farbstoff para 4-Nitroanilin wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405nm während der Reaktion in einer Küvette gemessen. Der Messwert der Probe ist der im Plasma vorhandenen biologischen Aktivität des Protein C direkt proportional. Diese kann anhand einer Eichkurve von 5% bis 130% bestimmt werden (Axelsson 1995b).

5.6 Bestimmung der Antithrombin III-Aktivität

Die Bestimmung der biologischen Aktivität des im Patientenplasma vorhandenen AT III wurde von dem Institut für Klinische Chemie der FSU-Jena durchgeführt. Die Aktivität wird in Internationalen Einheiten (IU) gemessen, wobei 1 IU der AT III-Aktivität in 1 ml WHO Standard-Plasma entspricht. Die Aktivität wird in Prozent angegeben (1 IU/ml = 100%). Bei dem verwendeten Verfahren handelt es sich um eine chromogene Bestimmungsmethode mit dem *Coamatic® LR* Test (*Chromogenix, Schweden*). Bei diesem Test wird das Patientenplasma mit Heparin als Kofaktor und einem Überschuss an Faktor Xa inkubiert. Das im Plasma vorhandene AT III inaktiviert Faktor Xa. Der nicht inhibierte Faktor Xa spaltet ein hinzugefügtes chromogenes Substrat, welches die Spaltstelle von Prothrombin durch Faktor Xa imitiert. Der abgespaltene gelbe Farbstoff para 4-Nitroanilin wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405 nm während der Reaktion in einer Küvette bestimmt. Die gemessene Farbstofffreisetzung ist umgekehrt proportional zu dem AT III-Spiegel zwischen 0-140% des Standardplasma. Als untere Nachweisgrenze werden vom Labor 10% angegeben. Die Verwendung von Faktor Xa verhindert Interferenzen mit dem Heparin-Cofaktor II und erlaubt so eine genaue AT III-Aktivitätsbestimmung auch bei Patienten die mit Heparin behandelt wurden (Axelsson 1995a).

5.7 Beschreibung statistischer Verfahren und Auswertungsmethodik

Für die gesamte Auswertung gilt: Jeder Patient wurde der ACCP/SCCM-Kategorie mit dem jeweils höchsten Krankheitsschweregrad zugeordnet, deren ACCP/SCCM-Kriterien er an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfüllte. Dabei wurde angenommen, dass die Schwere des Krankheitszustandes von „Kein SIRS“ über „SIRS“, „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ zunimmt. Die Auswertung gliedert sich entsprechend der Fragestellung in 3 Abschnitte:

Erste Fragestellung:

Im ersten Teil der Auswertung (6.2.1.1 und 6.2.1.2) ist die Verteilung der niedrigsten Protein C- bzw. AT III-Aktivität in den verschiedenen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation dargestellt. Für die Darstellung wurde von jedem Patienten die niedrigste Protein C- bzw. AT III-Aktivität ermittelt, die an den Tagen seiner schwersten Krankheitsausprägung gemessen wurde. In dem zweiten Teil der Fragestellung (6.2.1.3 und 6.2.1.4) wird von allen Patienten die jeweils niedrigste AT III- bzw. Protein C-Aktivität der gesamten Liegezeit in Bezug auf das Outcome untersucht. In 6.2.1.5 und 6.2.1.6 wurde für alle Patienten der Gruppen „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ die Verteilung der Protein C- und AT III-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen getrennt nach überlebenden und nicht überlebenden Patienten untersucht. Dabei wurden die Patienten der Gruppen „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ zusammen als eine Gruppe ausgewertet.

Zur univariaten Datenbeschreibung wurden neben einer tabellarischen Übersicht der Lagemasse (Median und arithmetisches Mittel) und Streuungsmasse (Minimum-, Maximumwerte sowie Standardabweichung) die empirischen Quantile graphisch in Box- und Whiskers-Plots zusammengefasst. Der globale Test von Kruskal-Wallis wurde sowohl im ersten, als auch im zweiten Teil der Auswertung angewendet um eine zentrale Tendenz der Verteilung zu erkennen. Um einen Unterschied auf lokaler Ebene nachzuweisen wurde bei beiden Auswertungen der Mann-Whitney-U- Test verwendet.

Box- und Whiskers-Plots

Bei dieser Darstellung wird die Achse der Box durch den Median gebildet, die Box selbst kennzeichnet das 25% und 75% - Quantil. An das obere und untere Ende der Box schliessen sich die „Schnurrhaare“ an. Deren Länge ist nicht standardisiert. Das hier verwendete Statistikprogramm Microsoft SPSS 10.1 beschreibt damit alle Werte bis zur 1,5fachen Boxenlänge. Die Werte darüber werden als „Extremwerte“ beziehungsweise „Ausreisser“ gekennzeichnet.

Mann-Whitney-U-Test

Statistische gesehen handelt es sich bei den Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation um voneinander unabhängige Stichproben, bei denen getestet werden sollte ob sich die Verteilung der jeweiligen Grundgesamtheit unterscheidet. Von einer Normalverteilung konnte nicht ausgegangen werden. Als Testverfahren kam der U-Test von Mann und Whitney in Betracht. Dabei werden beide Stichproben aufsteigend in einer Rangreihe entsprechend ihrer Messwertgrösse geordnet und jeweils die Rangsumme gebildet. Die Testgrösse „U“ errechnet sich über Einsetzen der Rangsumme in die Mann-Whitney Formel. Wird der „U-Test“ signifikant, kann man davon ausgehen, dass sich die beiden Stichprobengesamtheiten unterscheiden und die Nullhypothese wird verworfen.

Kruskal-Wallis Test

Der von Kruskal und Wallis entwickelte globale Test ist eine Erweiterung des U-Tests auf mehr als zwei Gruppen und eignet sich gut zur Prüfung auf eine unterschiedliche zentrale Tendenz von Verteilungen. Er prüft die Nullhypothese, dass alle Gruppen aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Dabei werden keine Voraussetzungen an die Verteilung der Populationen gemacht. Die Messwerte für die k-Stichproben bzw. Gruppen werden in eine gemeinsame Rangordnung gebracht. Anschliessend wird die Rangsumme für jede einzelne Gruppe gebildet. Bei unterschiedlichen Gruppengrössen müssen die Summen an die Gruppengrösse relativiert werden. Aus diesen Daten kann die Prüfgrösse H berechnet werden. Der für H errechnete Wert ist chiquadrat verteilt mit k-1 Freiheitsgraden.

In dem dritten Teil der Fragestellung (6.2.1.7) wurden, um eine grössere Fallzahl zu erreichen, die Gruppen „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ zusammen als eine Gruppe ausgewertet. In einem ersten Schritt wurde die diagnostische Güte der Protein C- und AT III-Aktivität zur Unterscheidung der Krankheitszustände „SIRS“ von „schwerer Sepsis-septischer Schock“ untersucht und mit anderen Gerinnungs- und Entzündungsparameter verglichen. In einem zweiten Schritt wurde die diagnostische Güte derselben Parameter zur Unterscheidung der Zustände „Sepsis“ von „schwerer Sepsis-septischer Schock“ bestimmt. Für die Patienten in der Kategorie SIRS, Sepsis oder schwere Sepsis-septischer Schock wurde der jeweilige Laborparameter (ab dem ersten Tag der schwersten Krankheitsausprägung) von allen Tagen eingeschlossen, an denen sie die Kriterien für den Status SIRS, Sepsis bzw. schwere Sepsis und septischer Schock erfüllten. Da mehrere Kurven in einer Grafik erstellt wurden nimmt die Anzahl der verarbeiteten Fälle ab, da ein Falltag ausgeschlossen wird sobald ein Parameter fehlt.

ROC-Kurve, Area Under the Curve

Zur Beschreibung der Validität eines diagnostischen Tests werden die Wahrscheinlichkeiten berechnet, mit der dieser Test den tatsächlichen Sachverhalt erkennt, also die „kranken“ und „gesunden“ Patienten korrekt erfasst werden. Die „*Sensitivität*“ beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der ein „Kranker“ als „krank“ erkannt wird. Die „*Spezifität*“ beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der ein „Gesunder“ als „gesund“ diagnostiziert wird, also den Anteil aller korrekt erkannten Gesunden. Für jeden Messwert kann als Trennpunkt (Schwellwert) des zu evaluierenden Parameters – beziehungsweise des diagnostischen Verfahrens – eine entsprechende Sensitivität und Spezifität angegeben werden. Bei einem niedrigen Schwellwert ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass nahezu alle Kranken erkannt werden, die Sensitivität ist entsprechend hoch. Die Spezifität ist jedoch gering da auch viele Gesunde als „krank“ diagnostiziert werden. Bei steigendem Schwellwert wird die Sensitivität abnehmen, während die Spezifität zunimmt. Trägt man für jeden Schwellwert die dazugehörige Sensitivität und die Differenz aus 100-Spezifität in ein Koordinatensystem ein, so erhält man die „*Receiver Operating Characteristic Curve*“ (ROC-Kurve). Die Besonderheit bei dieser Darstellung liegt darin, dass die Messwerte nicht direkt abgelesen werden können. Vielmehr wird durch die graphische Darstellung das jeweilige Messverfahren – beziehungsweise der Parameter – individuell charakterisiert. Weiterhin kann durch Integration die Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve* = AUC) bestimmt und damit die Trennschärfe verschiedener Messverfahren vergleichbar gemacht werden. Der Wert schwankt zwischen „0“ und „1“, abhängig von der Form der Kurve. Besitzt der Parameter keinerlei Trennschärfe für die Unterscheidung von gesund oder krank (dies entspricht einer Zufallszuordnung), so nimmt die Kurve die Form einer Winkelhalbierenden an, der AUC-Wert beträgt 0,5. Wenn im Idealfall ein Testverfahren genau zwischen gesund und krank trennt, nimmt die ROC-Kurve eine rechteckige Form an, wobei die „AUC“ gegen „1“ tendiert.

Zweite Fragestellung:

In diesem Teil der Auswertung ist die Verteilung der kleinsten Protein C- bzw. AT III-Aktivität während der gesamten Liegedauer eines Patienten nach Kategorie des Maximum SOFA-Score des jeweiligen Patienten dargestellt. Zur univariaten Datenbeschreibung wurden neben einer tabellarischen Übersicht der Lagemasse (Median und arithmetisches Mittel) und Streuungsmasse (Minimum-, Maximumwerte sowie Standardabweichung) die empirischen Quantile graphisch in Box- und Whiskers-Plots zusammengefasst. Um einen globalen Unterschied nachzuweisen wurde der Jonckheere-Terpstra-Test durchgeführt. Um einen Unterschied auf „lokaler“ Ebene zwischen den einzelnen Kategorien nachzuweisen wurde der Mann-Whitney-U- Test verwendet.

Jonckheere-Terpstra-Test

Der Jonckheere-Terpstra-Test wird verwendet, wenn zwischen den zugrunde liegenden Gruppen eine Ordnung besteht (ordinales Merkmal). Es ist ein globaler Test bei dem ein signifikantes Testergebnis besagt, dass die minimalen bzw. maximalen Laborparameter in den einzelnen Gruppen unterschiedlich verteilt sind. Er gibt jedoch keine Auskunft zwischen welchen Gruppen eine Signifikanz besteht.

Dritte Fragestellung:

In der dritten Fragestellung wurde untersucht ob der Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität durch einen gesteigerten Umsatz im Rahmen einer Gerinnungsstörung bedingt ist und ob unabhängig davon die Aktivität mit dem Plasma-Albuminspiegel korreliert. Dafür wurden die Patienten anhand ihres Plasma-Albuminspiegel des Tages mit der niedrigsten AT III- bzw. Protein C-Aktivität einer von drei Gruppen zugeordnet (Albuminspiegel in g/l: Gruppe 1: ≤ 24 ; Gruppe 2: 24,1-29,9; Gruppe 3: ≥ 30). Diese Vorgehensweise wurde von einer Studie mit derselben Fragestellung übernommen, um einen Vergleich beider Arbeiten zu ermöglichen (Asakura et al. 2001). Für denselben Tag wurde anhand verschiedener, unter 5.4.3 beschriebener Kriterien entschieden ob bei dem Patienten eine Gerinnungsstörung vorliegt. Innerhalb der drei Albumin-Gruppen wurde die Protein C- bzw. AT III-Aktivität der Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung verglichen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde untersucht, ob sich innerhalb einer Albumin-Gruppe die Protein C- bzw. AT III-Aktivität der Patienten mit einer Gerinnungsstörung von den Patienten ohne Gerinnungsstörung unterscheidet. Fehlte an dem Tag mit der niedrigsten AT III- bzw. Protein C-Aktivität die Plasmaalbuminkonzentration oder einer der erforderlichen Gerinnungsparameter, konnte der Patient nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

6. Ergebnisse

6.1 Demographie

6.1.1 Gesamtpatientenkollektiv, Geschlechterverteilung, Outcome

Tabelle 6: Gesamtpatientenkollektiv, Geschlechterverteilung, Anteil überlebender und verstorbener Patienten

	Grundgesamtheit		Frauen			Männer		
	n	% von Grundgesamtheit	n	% von Grundgesamtheit	% von Frauen	n	% von Grundgesamtheit	% von Männern
Überlebende	275	85,1	97	30	82,9	178	55,1	86,4
Verstorbene	48	14,9	20	6,2	17,1	28	8,7	13,6
Gesamt	323	100,0	117	36,2	100,0	206	63,8	100,0

- Der Anteil der Frauen am Gesamtpatientenkollektiv war deutlich niedriger als der Anteil der Männer (36,2% vs. 63,8%)
- Der Anteil verstorbener Patienten war bei den Männern niedriger als bei den Frauen (13,6% vs. 17,1%)

6.1.2 Altersverteilung in Jahren - aufgeteilt nach Geschlecht, überlebenden und verstorbenen Patienten

Tabelle 7: Anzahl und Durchschnittsalter überlebender und verstorbener Patienten sowie von Frauen und Männern getrennt

	Gesamtpatientenkollektiv	Überlebende	Verstorbene	Frauen	Männer
Anzahl (n):	323	275	48	117	206
Mittelwert*:	63,2	62,8	65,8	66,6	61,3
Median*:	67	66	70	70	64,5
SD*:	15,1	15,0	15,6	14,7	15,1
Minimum*:	19	19	24	19	19
Maximum*:	94	93	94	72	94

* Angaben in Jahren

- Das Durchschnittsalter der Frauen war höher als das der Männer (66,6 vs. 61,3 Jahre)
- Das Durchschnittsalter der Verstorbenen lag über dem der Überlebenden (65,8 vs. 62,8 Jahre)

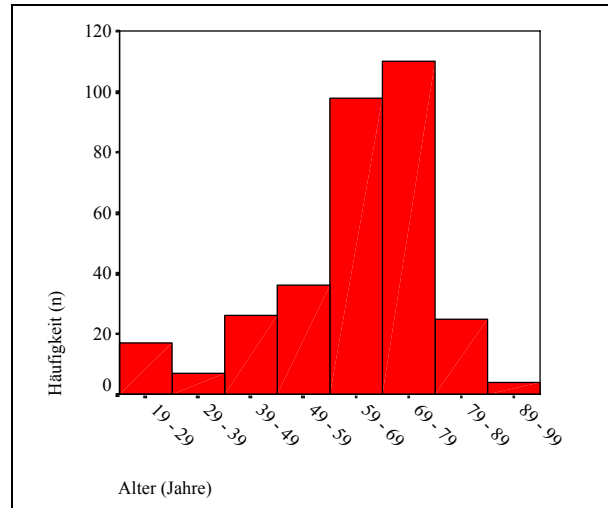


Abbildung 1: Altersverteilung der Gesamtpopulation

6.1.3 Liegedauer der Gesamtpopulation

Tabelle 8: Liegedauer in Tagen

Median (d)	Minimum (d)	Maximum (d)	Perzentile (d) (25/50/75)
6	2	71	4/6/13

- Circa 60% der Patienten hatte eine Liegedauer ≤ 9 Tage.

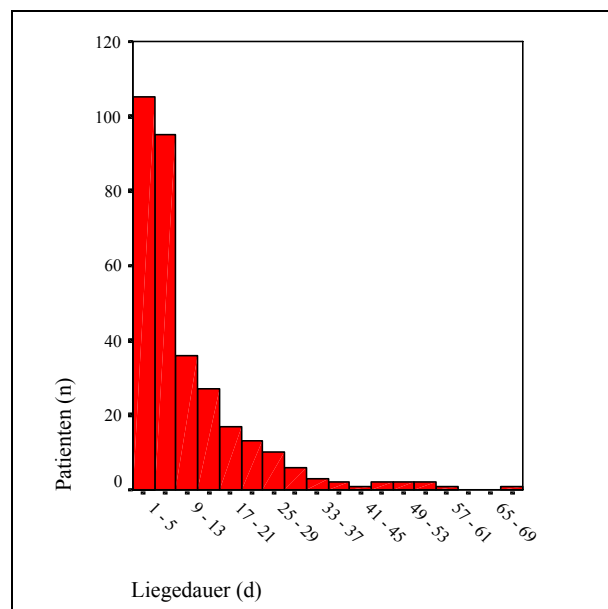


Abbildung 2: Liegedauer der Gesamtpopulation in Tagen (d)

6.1.4 Anzahl von Patienten in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien und deren Outcome

In Tabelle 9 ist die Verteilung des jeweils höchsten Krankheitsschweregrades gemäss der ACCP/SCCM-Klassifikation aller Patienten dargestellt. Jeder Patient wurde der ACCP/SCCM-Kategorie mit dem jeweils höchsten Krankheitsschweregrad zugeordnet deren Kriterien er an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfüllte. Dabei wurde angenommen, dass die Schwere des Krankheitszustandes von „Kein SIRS“ über „SIRS“, „Sepsis“, „schwere Sepsis“ und „septischem Schock“ zunimmt.

Tabelle 9: Anzahl von Patienten in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien und deren Outcome

ACCP/SCCM-Kategorie	Gesamt		Überlebende		Verstorbene	
	n	% von Gesamt	n	% von Kategorie	n	% von Kategorie
Kein SIRS	7	2,2	7	100,0	-	-
SIRS	201	62,2	186	92,5	15	7,5
Sepsis	63	19,5	57	90,5	6	9,5
Schwere Sepsis	8	2,5	8	100,0	-	-
Septischer Schock	44	13,6	17	38,6	27	61,4
Gesamt	323	100,0	275	-	48	-

- 13,6% der Patienten erfüllten an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die ACCP/SCCM-Kriterien für einen septischen Schock
- Die Gruppe „Kein SIRS“ umfasste nur 2,2% aller Patienten
- 62,2% aller Patienten entwickelten maximal ein SIRS
- 7,5% der Patienten mit SIRS verstarben. Die Mortalität bei den Patienten der Gruppe „Sepsis“ betrug 9,5% und bei den Patienten der Gruppe „septischer Schock“ 61,4%

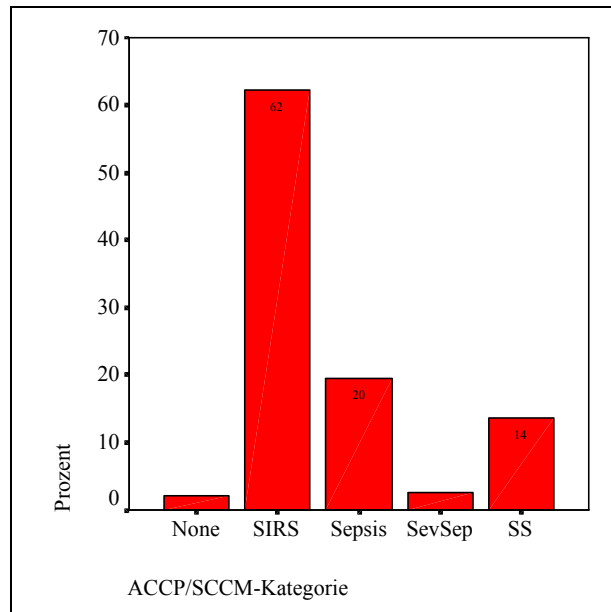


Abbildung 3: Verteilung der Patienten in den ACCP/SCCM-Kategorien (SevSep = schwere Sepsis; SS = sept. Schock; None = kein SIRS)

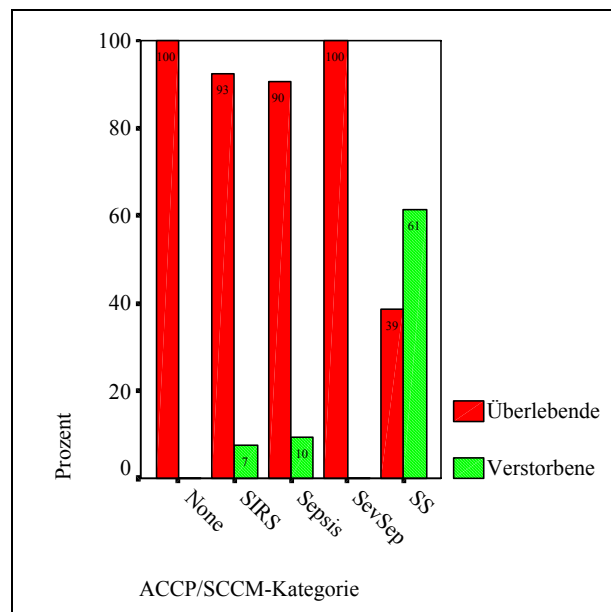


Abbildung 4: Verhältnis überlebender zu verstorbenen Patienten in den ACCP/SCCM-Kategorien (SevSep = schwere Sepsis; SS = septischer Schock; None = kein SIRS)

6.1.5 Infektionsort bzw. – ursache bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock

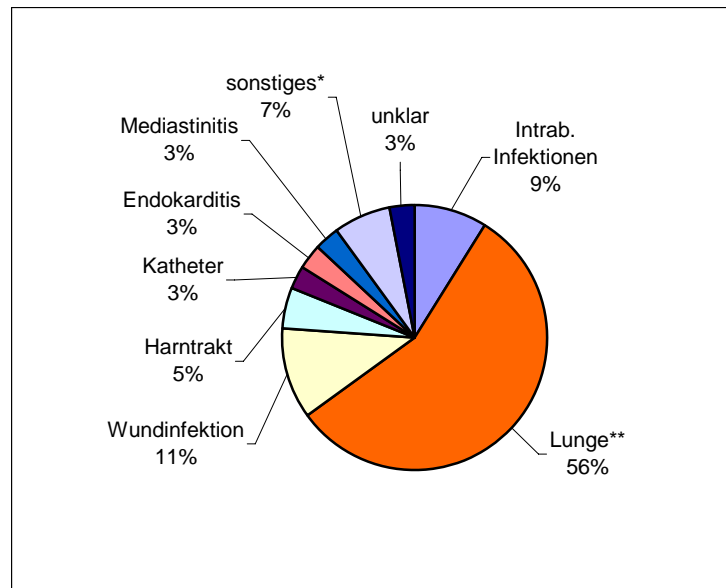


Abbildung 5: Infektionsort bzw. – ursache bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock (*Meningitis Osteomyelitis, nekrot. Faszitis; ** Pneumonie, Tracheo-bronchitis)

- Häufigster Fokus einer Infektion bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder einem septischen Schock war mit 56% die Lunge
- Zweithäufigste Ursache war die Wundinfektion, gefolgt von den intraabdominellen Infektionen

6.1.6 Art der Zuweisung

Tabelle 10: Art der Zuweisung innerhalb der ACCP/SCCM-Kategorien

ACCP/SCCM-Kategorie	Noteingriff		nicht-operativer Notfall		Elektiveingriff	
	n	% der Kategorie	n	% der Kategorie	n	% der Kategorie
Kein SIRS	0	0	0	0	7	100
SIRS	69	34,3	34	16,9	98	48,8
Sepsis	27	42,9	18	28,6	18	28,6
Schwere Sepsis	3	37,5	4	50,0	1	12,5
Septischer Schock	17	38,6	16	36,4	11	25,0
Gesamt	116	35,9	72	22,3	135	41,7

6.1.7 Aufnahme-, Haupt- und Nebendiagnosen

Eine Diagnosegruppe wurde pro Patient nur einmal gezählt, auch wenn bei ihm zwei (oder mehr) Diagnosen, die in diese Diagnosegruppe fallen, dokumentiert wurden. Mehrfachnennungen ausserhalb der Diagnosegruppe sind möglich.

Tabelle 11: Aufnahme-, Haupt- und Nebendiagnosen der Gesamtpopulation in Diagnosegruppen zusammengefasst. Zahlen geben absolute Patientenzahlen an.

Diagnosegruppe	Geschlecht		Verlauf	
	♂	♀	Überlebende	Verstorbene
Koronare Herzkrankheit	90	49	121	18
Essentielle oder renale Hypertonie	91	65	131	25
Akuter Myokardinfarkt	38	17	44	11
Kardiomyopathie / Links- und Rechtsherzinsuffizienz	43	32	64	11
Herzklappenerkrankung	50	48	89	9
Kardiogener Schock	11	4	10	5
COPD oder restriktive Lungengerüsterkrankung	66	33	76	23
Diabetes mellitus (Typ I und II)	57	30	72	15
Lebererkrankung (Fettleber/Zirrhose)	9	4	13	0
Krebserkrankung	10	4	9	5
Trauma/Polytrauma	45	16	52	9
Cerebrale Erkrankungen (Apoplex/Subarachnoidal-/Sub-& Epiduralblutung)	59	28	71	16
Niereninsuffizienz chronisch	40	17	45	12
Leukämie	1	1	2	0
Gesamt	610	348	799	159

6.1.8 Aufnahmeindikation

Tabelle 12: Aufnahmeindikationen der Gesamtpopulation. Zahlen geben absolute Patientenzahlen an (Mehrfachnennung möglich)

Postoperative Patienten				
Indikation	Geschlecht		Verlauf	
	♂	♀	Ü	V
Schwere Sepsis/ Septischer Schock	2	1	3	-
Polytrauma	20	2	19	3
Chirurgische Eingriffe an/am...				
Herzkranzgefäßen	66	37	90	13
periph. Gefäßen	20	10	27	3
Herzklappen	30	28	52	6
Transplantation	9	2	10	1
Oropharynx	3	1	4	-
Ösophagus	-	-	-	-
Thorax	7	4	9	2
GIT	4	5	8	1
Urogenitaltrakt	2	2	4	-
Intrakraniell	-	-	-	-
Wirbelsäule	-	-	-	-
Postoperatives Organversagen:				
neurologisch	-	-	-	-
kardiovaskulär	3	-	2	1
respiratorisch	2	1	3	-
gastrointestinal	-	-	-	-
metabolisch	-	-	-	-
renal	-	-	-	-

Nicht-operative Patienten				
Indikation	Geschlecht		Verlauf	
	♂	♀	Ü	V
Schwere Sepsis/ Septischer Schock	7	5	7	5
Resp. Insuffizienz durch:				
Asthma/Allergie	-	-	-	-
COPD	-	-	-	-
nicht kardiogenes Lungenödem	1	-	-	1
Atemstillstand	-	-	-	-
Aspiration	1	-	1	-
Intoxikation	-	-	-	-
Lungenembolie	2	1	1	2
Infektion	6	-	4	2
Neoplasie	-	-	-	-
Dekomp. Herz- insuffizienz durch:				
Arterieller Hypertonus	-	-	-	-
Arrhythmien	1	-	1	-
Intrakranielle Blutung	5	3	8	-
Intoxikation	-	-	-	-
Diabetisches Koma / Ketoazidose	-	-	-	-
GIT-Blutung	1	-	1	-
Leberversagen	-	-	-	-
Pankreatitis	-	-	-	-
Andere Organversagen:				
neurologisch	4	8	9	3
kardiovaskulär	7	2	8	1
respiratorisch	10	8	14	4
gastrointestinal	-	1	1	-
metabolisch	-	-	-	-
renal	5	3	7	1

6.1.9 Verteilung der durchgeführten Operationen nach Fachgebieten und Anzahl der Patienten mit einem Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

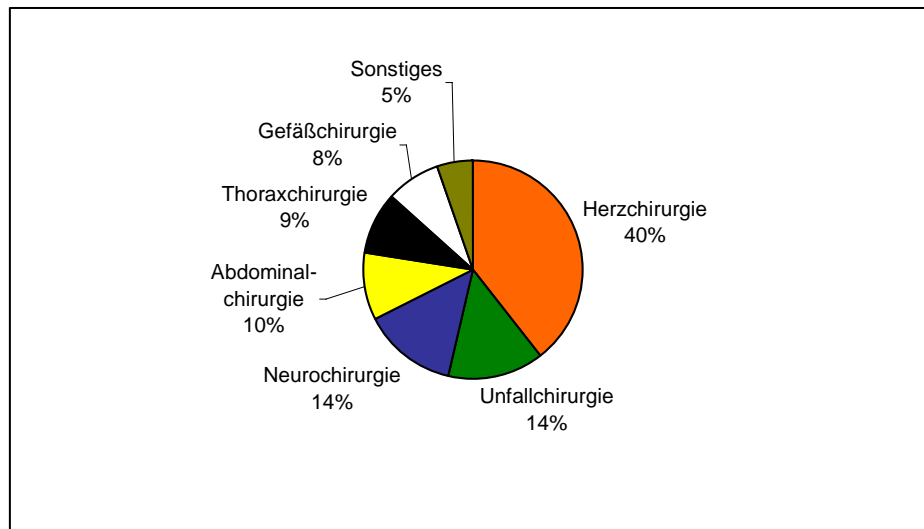


Abbildung 6: Verteilung der durchgeführten Operationen nach Fachgebieten

Tabelle 13: Anzahl der Patienten in den ACCP/SCCM-Kategorien mit einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

ACCP/SCCM-Kategorie	ohne HLM		mit HLM	
	n	% der Kategorie	n	% der Kategorie
Kein SIRS	3	42,9	4	57,1
SIRS	99	49,3	102	50,7
Sepsis	44	69,8	19	30,2
Schwere Sepsis	7	87,5	1	12,5
Septischer Schock	30	68,2	14	31,8
Gesamt	183	56,7	140	43,3

- Mit einem Anteil von 40% der durchgeführten Operationen waren die herzchirurgischen Eingriffe am häufigsten vertreten
- 43,3% der Patienten hatte eine Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
- 50,7% der Patienten mit der schwersten Krankheitsausprägung „SIRS“ hatten eine Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

6.1.10 Entlassungsart von Intensivstation

Tabelle 14: Darstellung der Entlassungsart von Intensivstation innerhalb der ACCP/SCCM-Kategorien

ACCP/SCCM-Kategorie	Verlegung		Sepsis-assoziiertes Todesursache		andere Todesursache	
	n	% von Kategorie	n	% von Kategorie	n	% von Kategorie
Kein SIRS	7	100,0	0	0	0	0
SIRS	186	92,5	0	0	15	7,5
Sepsis	57	90,5	1	1,6	5	7,9
Schwere Sepsis	8	100,0	0	0	0	0
Septischer Schock	17	38,6	26	59,1	1	2,3
Gesamt	275	85,1	27	8,4	21	6,5

- 38,6% der Patienten mit einem septischen Schock konnten verlegt werden, 59,1% verstarben an einer Sepsis-assoziierten Todesursache und 2,3% der Patienten mit septischem Schock verstarben an einer anderen Todesursache
- Alle Patienten mit der maximalen Krankheitsausprägung „schwere Sepsis“ konnten verlegt werden

6.1.11 APACHE II-Score in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien

Tabelle 15: APACHE II-Score in den verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien

ACCP/SCCM-Kategorie	Mittelwert ± SE	Median	SD	Minimum	Maximum
Kein SIRS	12,4 ± 2,3	12,0	6,1	6	23
SIRS	13,7 ± 0,4	13,0	5,8	1	34
Sepsis	15,8 ± 0,7	15,0	5,7	4	30
Schwere Sepsis	17,9 ± 1,8	19,0	5,2	8	24
Septischer Schock	20,5 ± 1,2	21,5	7,7	13	42
Gesamt	15,3 ± 0,4	14,0	6,5	1	42

- Je schwerer die Krankheitsausprägung gemäss ACCP/SCCM-Klassifikation war, desto höher war der APACHE II-Score
- 75% der Patienten hatten einen APACHE II-Score zwischen 8 und 23 Punkten

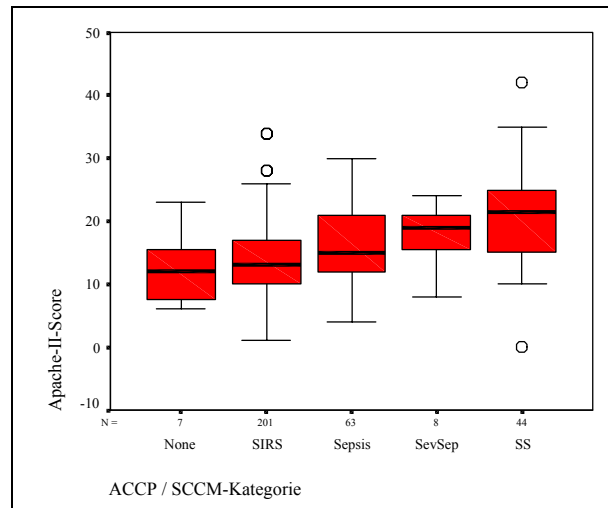


Abbildung 7: APACHE II-Score in den jeweiligen ACCP/SCCM-Kategorien (SevSep = schwere Sepsis; SS = septischer Schock, None = Kein SIRS)

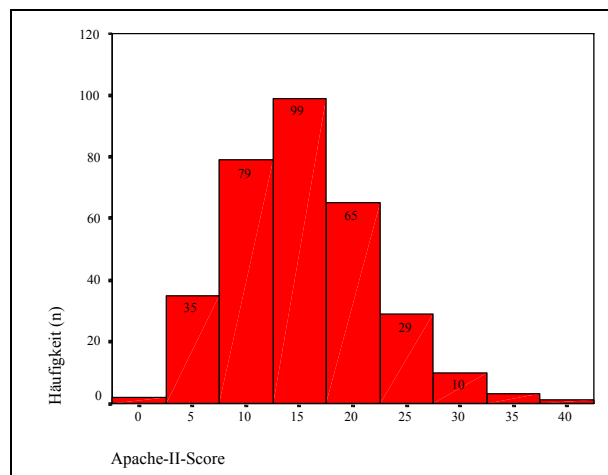


Abbildung 8: Verteilung des APACHE II-Score in der Gesamtpopulation

6.1.12 Anzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien des Maximum SOFA- Score

Tabelle 16: Anzahl der Patienten in den Kategorien des Maximum SOFA- Score

Max. SOFA-Score	Häufigkeit (n)	% von Gesamt
1-6	60	18,6
7-12	185	57,3
13-18	74	22,9
19-24	4	1,2

- 57,3% der Patienten hatten während ihres Beobachtungszeitraumes einen Maximum SOFA- Score zwischen 7-12 Punkten

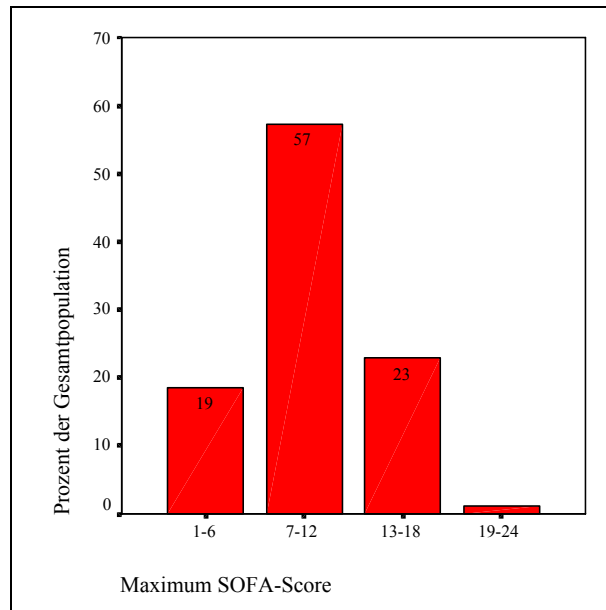


Abbildung 9: Anzahl der Fälle in den Kategorien des Maximum SOFA-Score

6.2 Statistische Auswertung

Die unterschiedlichen Fallzahlen in Fragestellung 6.2.1.1 und 6.2.1.3 resultieren daraus, dass in Fragestellung 6.2.1.1 die niedrigste Protein C-Aktivität ausschliesslich innerhalb des Zeitraumes, in dem der Patient der schwersten ACCP/SCCM-Kategorie zugeordnet war, für die Auswertung verwendet wurde. So kommen weniger Tage pro Patient für die Ermittlung des Minimums in Frage. In Fragestellung 6.2.1.3 dagegen wird die niedrigste Aktivität des gesamten Beobachtungszeitraumes ausgewertet. Somit kommen mehr Tage zur Ermittlung des Minimums in Frage. Bei 11 Patienten liegen keine Protein C-Werte vor, deshalb sind in 6.2.1.3 nur 312 Patienten eingeschlossen. Bei weiteren 8 Patienten liegen zwar Messungen vor, aber nicht an den Tagen an denen sie ihre schwerste Krankheitsausprägung hatten. Deshalb werden in Fragestellung 6.2.1.1 nur 304 Patienten ausgewertet. Für die dargestellten „Box-Plot-Diagramme“ (Box- und Whiskersdiagramm nach Tukey) gilt:

- Boxen geben den Bereich zwischen 1. und 3. Quartil an, somit 50 % aller Beobachtungen
- der Median ist durch einen dicken Balken gekennzeichnet
- „Schnurrhaare“ beschreiben die Lage aller Werte bis zur 1,5fachen Boxenlänge
- „Ausreisser“ sind mit einem Kreis gekennzeichnet und befinden sich zwischen 1,5 und 3 Boxenlängen vom äusseren Ende der Box entfernt, „Extremwerte“ sind mit einem Stern versehen und liegen mehr als 3 Boxenlängen entfernt
- Die waagerechte Linie bei 70% bzw. 80% entspricht der unteren Grenze des Normalwertebereiches der Protein C- bzw. AT III-Aktivität

6.2.1 Auswertung zur ersten Fragestellung

Besitzen die Protein C- bzw. die AT III-Aktivität eine hinreichende diagnostische Güte die verschiedenen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation zu differenzieren und besteht ein Unterschied der Aktivität zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten?

6.2.1.1 Vergleich der Protein C-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien

Tabelle 17: Vergleich der niedrigsten Protein C-Aktivität an den Tagen mit der schwersten Krankheitsausprägung bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien

ACCP / SCCM- Kategorie	Protein C-Messung				Minimum Protein C-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert ± SE	Median	SD	Min.	Max.
Kein SIRS	6	85,7	1	14,3	54,7 ± 6,4	58,5	15,7	35,0	77,0
SIRS	184	91,5	17	8,5	61,8 ± 1,8	56,0	24,9	14,0	130,0
Sepsis	63	100,0	0	0	60,5 ± 2,7	57,0	21,5	21,0	121,0
Schwere Sepsis	8	100,0	0	0	49,8 ± 5,4	49,5	15,3	27,0	71,0
Septischer Schock	43	97,7	1	2,3	39,3 ± 3,4	36,0	22,1	5,0	103,0

- Insgesamt konnten 6,25% der Patienten nicht ausgewertet werden
- In jeder ACCP/SCCM-Kategorie war der Median und Mittelwert der Protein C-Aktivität niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches
- Der Median und Mittelwert der Gruppen „Kein SIRS“, „SIRS“ und „Sepsis“ waren annähernd gleich. Von allen Gruppen hatten die Patienten mit einem septischen Schock die niedrigste Aktivität
- Eine weitere Auswertung zeigte, dass nahezu 80% aller Patienten an mindestens einem Tag des Beobachtungszeitraumes eine Protein C-Aktivität von $\leq 70\%$ hatten. Anteil der Patienten in Prozent mit einer Protein C-Aktivität $\leq 70\%$: Kein SIRS 83%, SIRS 74%, Sepsis 81%, schwere Sepsis 100%, septischer Schock 98%

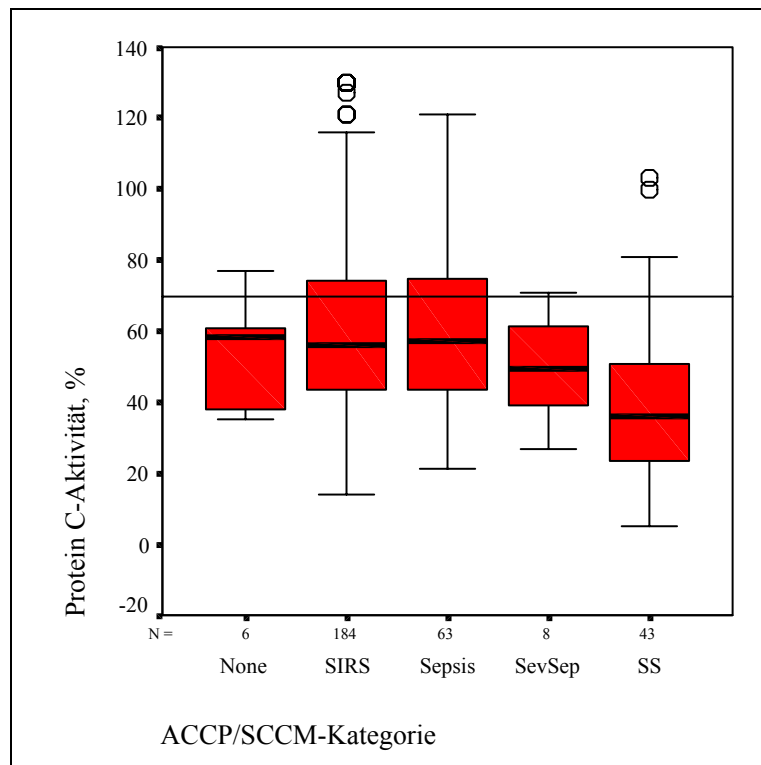


Abbildung 10: Minimum Protein C-Aktivität (%) bei Patienten der verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien (SevSep = schwere Sepsis; SS = septischer Schock, None = Kein SIRS)

- Die Box-Plot Darstellung zeigt eine erhebliche Überschneidung zwischen den Wertebereichen der minimalen Protein C-Aktivität von Patienten mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock

Kruskal-Wallis Test

Kruskal-Wallis Test zum Nachweis eines signifikanten globalen Unterschiedes

→ asymptotische Signifikanz < 0,001

Mann-Whitney-U Test

Tabelle 18: Mann-Whitney-U Test

Vergleich der Gruppe..... mit der Gruppe.....	schwere Sepsis	septischer Schock
SIRS	0,183*	0,00000003*
Sepsis	0,219*	0,00000165*

* Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

- Der Kruskal-Wallis Test zeigt einen hochsignifikanten globalen Unterschied ($p < 0,001$)
- Zwischen den Schweregraden „SIRS“ und „septischer Schock“ und „Sepsis“ und „septischer Schock“ konnte ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,001$)

6.2.1.2 Vergleich der AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien

Tabelle 19: Vergleich der niedrigsten AT III-Aktivität an den Tagen mit der schwersten Krankheitsausprägung bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien

ACCP / SCCM- Kategorie	AT III-Messung				Minimum AT III-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert ± SE	Median	SD	Min.	Max.
Kein SIRS	7	100	0	0	47,9 ± 3,2	52,0	8,4	34,0	56,0
SIRS	201	100	0	0	56,9 ± 1,1	54,0	14,9	29,0	106,0
Sepsis	63	100	0	0	61,5 ± 2,3	60,0	18,2	21,0	114,0
Schwere Sepsis	8	100	0	0	47,5 ± 3,1	47,0	8,8	34,0	61,0
Septischer Schock	44	100	0	0	42,7 ± 2,5	38,5	16,8	15,0	92,0

- Alle Patienten konnten in der Auswertung berücksichtigt werden
- In jeder ACCP/SCCM-Kategorie war der Median und Mittelwert niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches
- In der Gruppe „SIRS“ war der Mittelwert und Median der AT III-Aktivität niedriger als in der Gruppe „Sepsis“
- Eine weitere Auswertung zeigte, dass nahezu 98% aller Patienten an mindestens einem Tag des Beobachtungszeitraumes eine AT III-Aktivität von $\leq 80\%$ hatten. Anteil der Patienten in Prozent mit einer AT III-Aktivität $\leq 80\%$: Kein SIRS 100%, SIRS 93%, Sepsis 94%, schwere Sepsis 100%, septischer Schock 100%

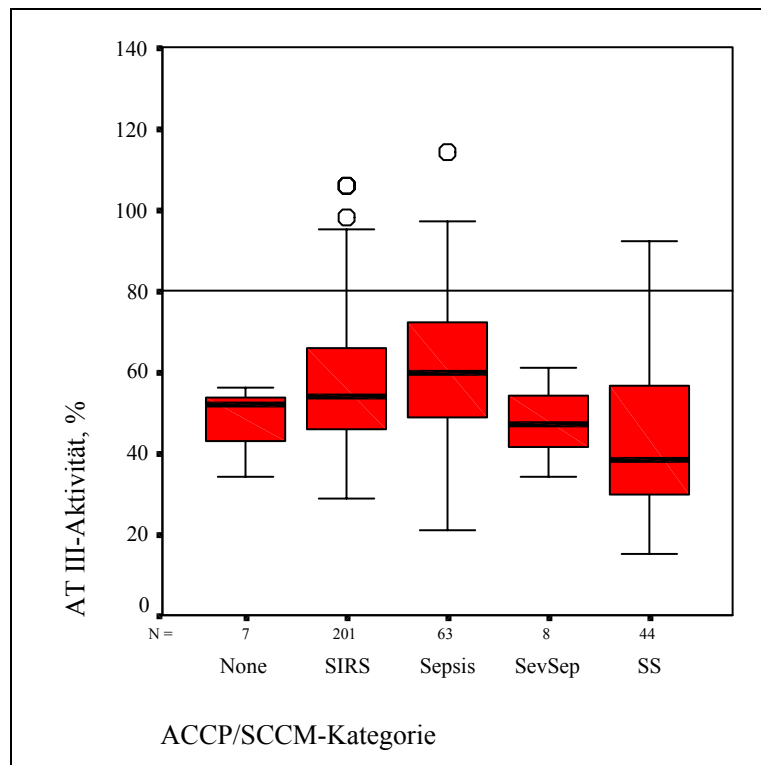


Abbildung 11: Minimum AT III-Aktivität (%) bei Patienten der verschiedenen ACCP/SCCM-Kategorien (SevSep = schwere Sepsis; SS = septischer Schock; None = Kein SIRS)

- Es zeigte sich eine erhebliche Überschneidung zwischen den Wertebereichen der minimalen AT III-Aktivität von Patienten mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock

Kruskal-Wallis Test

Kruskal Wallis Test zum Nachweis eines signifikanten globalen Unterschiedes

→ asymptotische Signifikanz < 0,001

Mann-Whitney-U Test

Tabelle 20: Mann-Whitney-U Test

mit der Gruppe..... Vergleich der Gruppe.....	schwere Sepsis	septischer Schock
SIRS	0,070*	0,00000008*
Sepsis	0,019*	0,00000052*

* Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

- Die statistische Aufarbeitung demonstrierte einen signifikanten globalen Unterschied auf dem Niveau von 1%
- Zwischen den Schweregraden SIRS und septischer Schock und zwischen Sepsis und septischer Schock zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$)
- Eine Signifikanz auf dem Niveau von 5% lies sich zwischen den Gruppen Sepsis und schwere Sepsis nachweisen

6.2.1.3 Vergleich der Protein C-Aktivität von überlebenden Patienten, an einer Sepsis - assoziierten Todesursache verstorbenen Patienten und Patienten mit anderer Todesursache

Tabelle 21: Vergleich der niedrigsten Protein C-Aktivität während des gesamten Beobachtungszeitraumes bei Überlebenden, an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorbenen Patienten und bei Patienten mit anderer Todesursache

Verlauf	Protein C-Messung				Minimum Protein C-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert ± SE	Median	SD	Min.	Max.
Verlegung von ITS	266	96,7	9	3,3	56,6 ± 1,4	52,00	22,2	21,0	130,0
Sepsis-assoziierte Todesursache	26	96,3	1	3,7	29,4 ± 2,6	29,0	13,2	5,0	53,0
andere Todesursache	20	95,2	1	4,8	43,9 ± 4,4	38,5	19,8	14,0	83,0

- Patienten, die an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorbenen sind hatten die niedrigste Protein C-Aktivität
- In allen Gruppen war der Mittelwert und Median niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches
- Die höchste individuelle Protein C-Aktivität bei den an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorbenen Patienten war mit 53% deutlich niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches

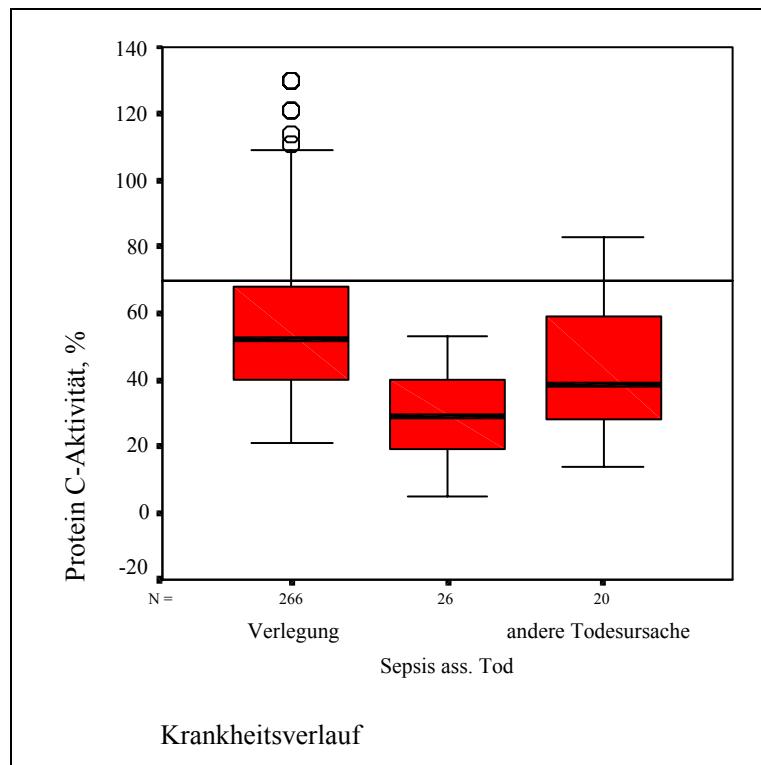


Abbildung 12: Minimum Protein C-Aktivität (%) aller Patienten bezogen auf den Krankheitsverlauf (Sepsis ass. Tod = Sepsis-assoziiierter Tod)

Kruskal-Wallis Test

Kruskal Wallis Test zum Nachweis eines signifikanten globalen Unterschiedes

→ asymptotische Signifikanz < 0,001

Mann-Whitney-U Test

Mann-Whitney-U Test zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen „Verlegung“ und „Sepsis-assoziiierter Tod“

→ asymptotische Signifikanz (2-seitig) → < 0,001

- Sowohl mit dem globalen Test, als auch lokal zwischen der Gruppe „Verlegung“ und der Gruppe „Sepsis-assoziiierter Tod“ lies sich ein hochsignifikanter Unterschied nachweisen ($p < 0,001$)

6.2.1.4 Vergleich der AT III-Aktivität von überlebenden Patienten, an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorbenen Patienten und Patienten mit anderer Todesursache

Tabelle 22: Vergleich der niedrigsten AT III-Aktivität während des gesamten Beobachtungszeitraumes bei Überlebenden, an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorbenen Patienten und bei Patienten mit anderer Todesursache

Verlauf	AT III-Messung				Minimum AT III-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert ± SE	Median	SD	Min.	Max.
Verlegung von ITS	275	100	0	0	53,6 ± 0,9	52,00	15,1	18,0	106,0
Sepsis-assoziierte Todesursache	27	100	0	0	35,1 ± 2,0	34,0	10,2	15,0	60,0
andere Todesursache	21	100	0	0	49,3 ± 2,6	50,0	11,8	32,0	70,0

- Bei jeder Gruppe waren der Mittelwert und der Median der AT III-Aktivität deutlich niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches
- Patienten, die an einer Sepsis-assoziierten Todesursache verstorben sind hatten die niedrigste AT III-Aktivität

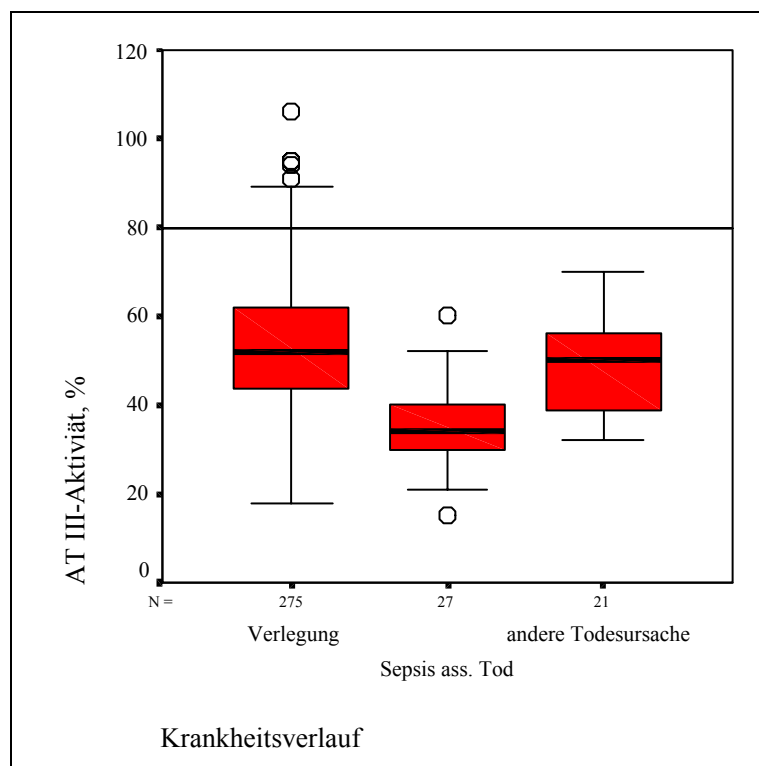


Abbildung 13: Minimum AT III-Aktivität (%) aller Patienten bezogen auf den Krankheitsverlauf (Sepsis ass. Tod = Sepsis-assoziiierter Tod)

Kruskal-Wallis Test

Kruskal Wallis Test zum Nachweis eines signifikanten globalen Unterschiedes

→ asymptotische Signifikanz $< 0,001$

Mann-Whitney-U Test

Mann-Whitney-U Test zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen „Verlegung“ und „Sepsis-assoziiertes Tod“

→ asymptotische Signifikanz (2-seitig) $\rightarrow < 0,001$

- Sowohl mit dem globalen Test, als auch lokal zwischen der Gruppe „Verlegung“ und der Gruppe „Sepsis-assoziiertes Tod“ lies sich ein hochsignifikanter Unterschied nachweisen ($p < 0,001$)

6.2.1.5 Protein C-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock - getrennt nach überlebenden und verstorbenen Patienten

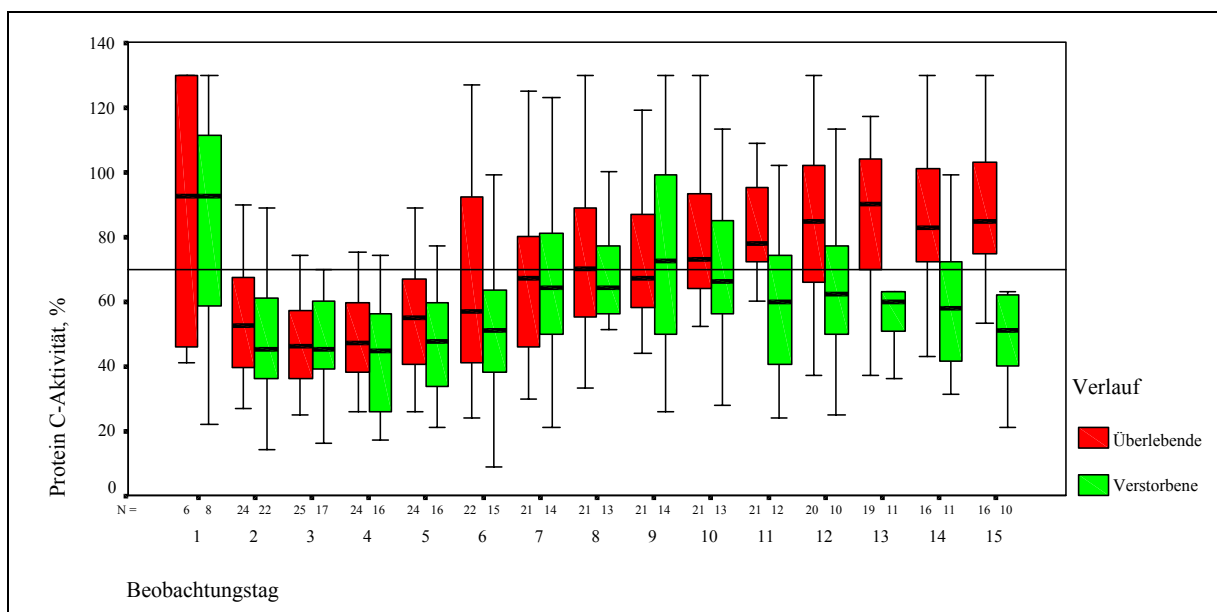


Abbildung 14: Protein C-Aktivität (%) an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock getrennt nach Outcome

- Bis zum neunten Liegetag gab es bezüglich der Protein C-Aktivität keinen grossen Unterschied zwischen den beiden Gruppen
- Am ersten Tag hatten beide Gruppen eine mediane Protein C-Aktivität innerhalb des Normalwertebereiches. Am zweiten Tag fiel die Protein C-Aktivität bei beiden Gruppen steil unter die untere Grenze des Normalwertebereiches ab und stieg an den folgenden sieben Tagen wieder an

- Am zehnten Tag war bei den überlebenden Patienten der Median höher als die untere Grenze des Normalwertebereiches und stieg an den kommenden Tagen weiter an. Die Protein C-Aktivität der Patienten, die nicht überlebten war dagegen niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches und fiel an den folgenden Tagen kontinuierlich ab

6.2.1.6 AT III-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock - getrennt nach überlebenden und verstorbenen Patienten

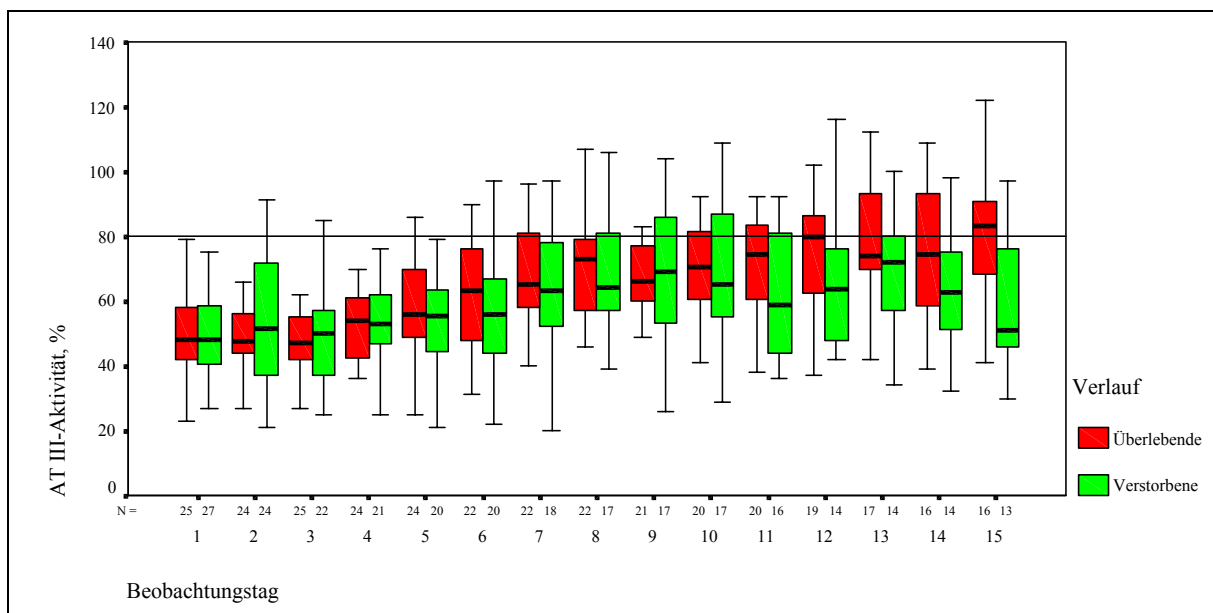


Abbildung 15: AT III-Aktivität (%) an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock getrennt nach Outcome

- Die AT III-Aktivität war sowohl bei den überlebenden-, als auch bei den verstorbenen Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes grösstenteils niedriger als die untere Grenze des Normalwertebereiches
- An den ersten sieben Tagen stieg bei beiden Gruppen die AT III-Aktivität nahezu parallel an und hatte an den folgenden Tagen einen wellenförmigen Verlauf. Im Gegensatz zu Patienten die nicht überlebten, zeigte sich bei Patienten die überlebten eine Tendenz zur Normalisierung der Aktivität

6.2.1.7 Diagnostische Güte der Protein C- bzw. AT III-Aktivität zur Differenzierung des Zustandes SIRS bzw. Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock

a) Differenzierung des Zustandes SIRS von schwerer Sepsis/septischem Schock

Tabelle 23: Diagnostische Güte bestimmter Parameter der Gerinnungs- und Entzündungsreaktion zur Differenzierung des Zustandes SIRS von schwerer Sepsis/septischem Schock

Variable	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches Intervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PTT	0,705	0,016	0,000	0,674	0,735
Quick	0,612	0,018	0,000	0,576	0,648
Thrombozyten	0,731	0,016	0,000	0,699	0,763
Antithrombin III	0,727	0,015	0,000	0,697	0,757
Protein C	0,653	0,017	0,000	0,620	0,687
Procalcitonin	0,822	0,012	0,000	0,799	0,845
Interleukin 6	0,708	0,016	0,000	0,676	0,740
C-reaktives Protein	0,578	0,018	0,000	0,543	0,614

^aunter der nichtparametrischen Annahme

^bNullhypothese: Wahrheitsfläche= 0,5

- Die diagnostische Wertigkeit der Protein C- und AT III-Aktivität war gering
- AT III hatte eine bessere diagnostische Wertigkeit zur Unterscheidung des Krankheitszustandes SIRS von schwerer Sepsis/septischem Schock als Protein C ($AUC_{AT\ III} = 0,727$ vs. $AUC_{PC} = 0,653$)
- Die AT III-Aktivität hatte eine bessere diagnostische Wertigkeit als die Infektionsparameter IL-6 und CRP ($AUC_{AT\ III} = 0,727$ vs. $AUC_{IL\ 6} = 0,708$ bzw. $AUC_{CRP} = 0,578$)
- Die diagnostische Wertigkeit der Protein C-Aktivität war dagegen nur besser als die des CRP ($AUC_{PC} = 0,653$ vs. $AUC_{CRP} = 0,578$)
- Von den bestimmten Gerinnungsparametern hatte die Thrombozytenzahl die beste diagnostische Güte ($AUC_{Thrombozyten} = 0,731$)
- Die beste diagnostische Güte mit einer AUC von 0,822 hatte Procalcitonin

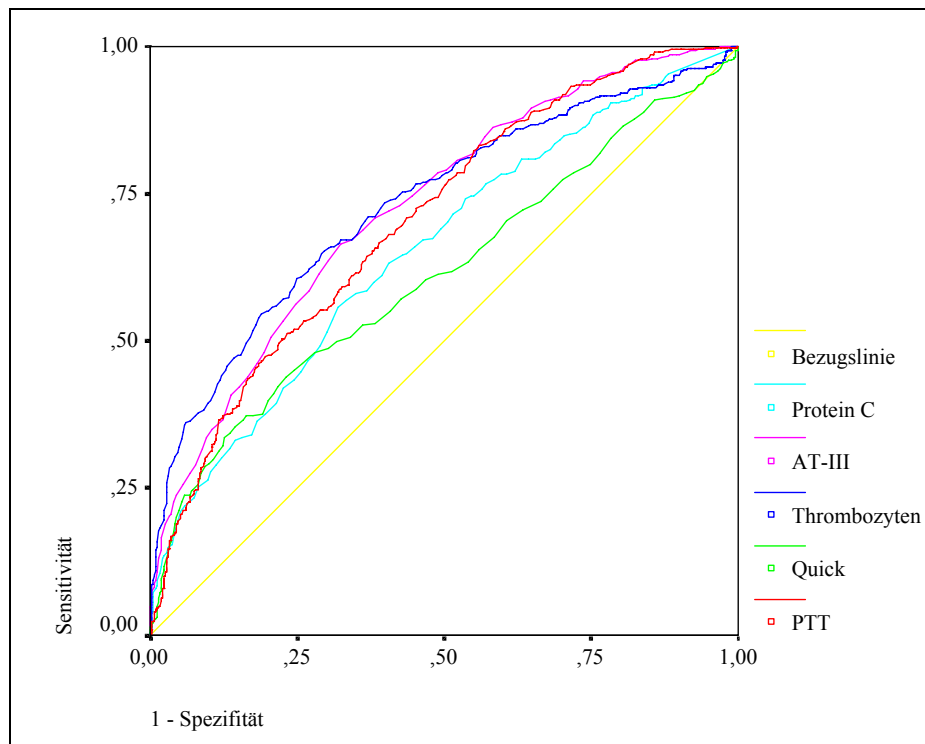


Abbildung 16: ROC-Kurve zur Unterscheidung des Zustandes SIRS von schwerer Sepsis/septischem Schock, Gerinnungsparameter

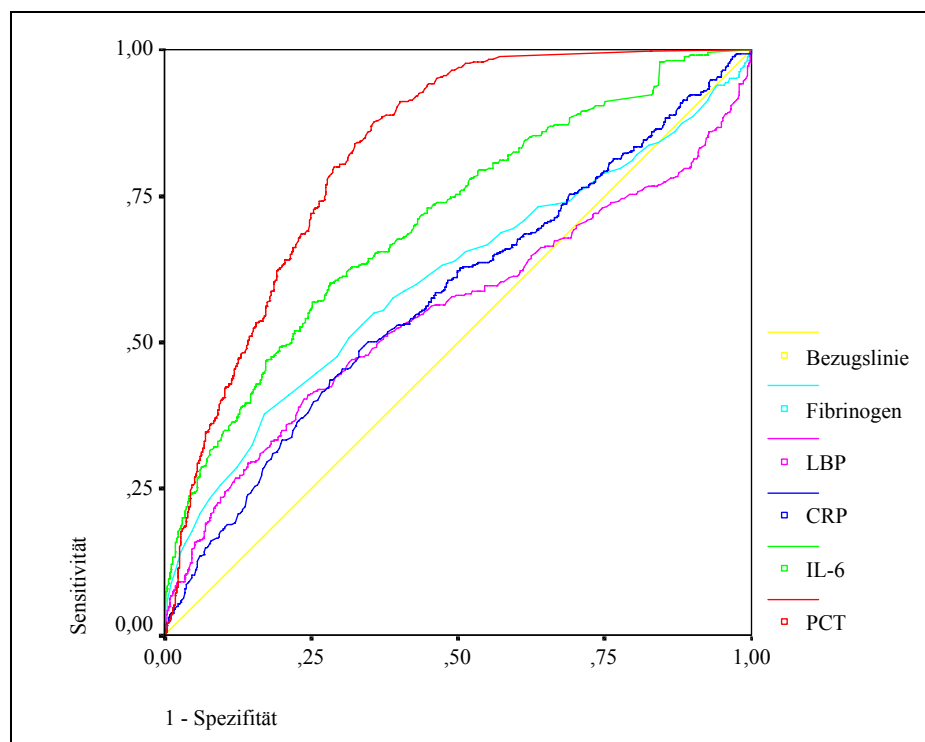


Abbildung 17: ROC-Kurve zur Unterscheidung des Zustandes SIRS von schwerer Sepsis/septischem Schock, Entzündungsparameter

b) Differenzierung des Zustandes Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock

Tabelle 24: Diagnostische Güte bestimmter Parameter der Gerinnungs- und Entzündungsreaktion zur Differenzierung des Zustandes Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock

Variable	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches Intervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PTT	0,716	0,017	0,000	0,683	0,750
Quick	0,629	0,019	0,000	0,591	0,667
Thrombozyten	0,787	0,015	0,000	0,757	0,817
Antithrombin III	0,785	0,015	0,000	0,755	0,814
Protein C	0,725	0,017	0,000	0,691	0,759
Procalcitonin	0,917	0,010	0,000	0,898	0,936
Interleukin 6	0,676	0,018	0,000	0,640	0,712
C-reaktives Protein	0,550	0,020	0,012	0,511	0,589

^aunter der nichtparametrischen Annahme

^bNullhypothese: Wahrheitsfläche= 0,5

- Die diagnostische Wertigkeit von Protein C und AT III zur Differenzierung zwischen Sepsis und schwerer Sepsis/ septischem Schock war besser als bei der Differenzierung zwischen SIRS und schwerer Sepsis/septischem Schock
- AT III hatte eine bessere diagnostische Wertigkeit als Protein C ($AUC_{AT\ III} = 0,785$ vs. $AUC_{PC} = 0,725$)
- Sowohl die Protein C-, als auch die AT III-Aktivität hatte eine bessere diagnostische Wertigkeit als die Infektionsparameter IL-6 und CRP ($AUC_{AT\ III} = 0,785$ vs. $AUC_{PC} = 0,725$ vs. $AUC_{IL\ 6} = 0,676$ bzw. $AUC_{CRP} = 0,550$)
- Wie auch bei der Differenzierung zwischen SIRS und schwerer Sepsis/septischem Schock, hatte Procalcitonin die beste diagnostische Wertigkeit ($AUC_{PCT} = 0,917$)

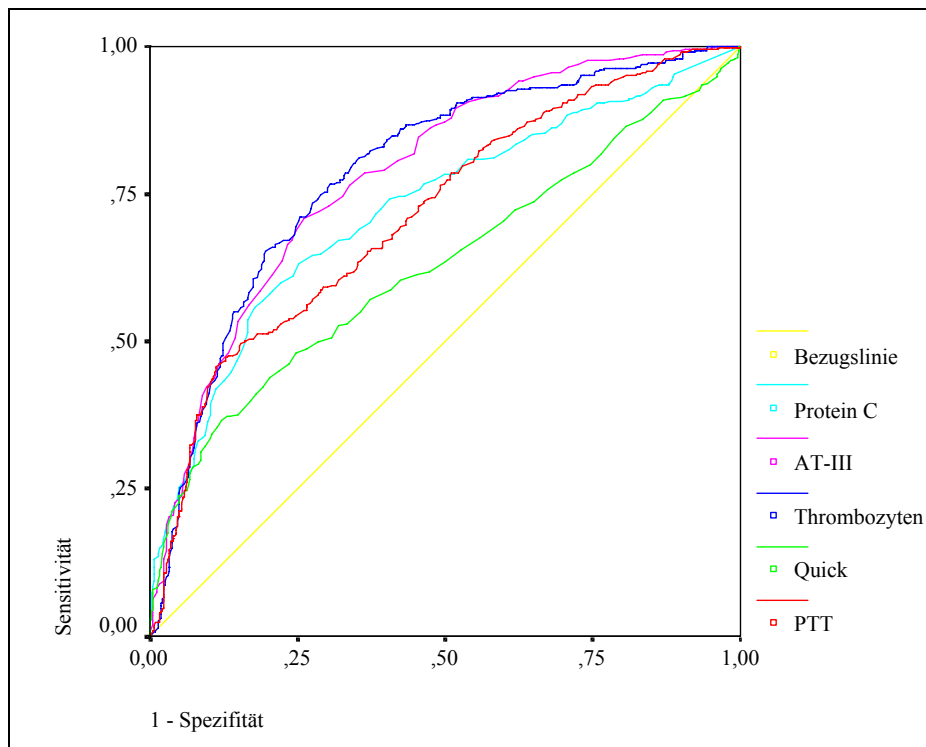


Abbildung 18: ROC-Kurve zur Unterscheidung des Zustandes Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock, Gerinnungsparameter

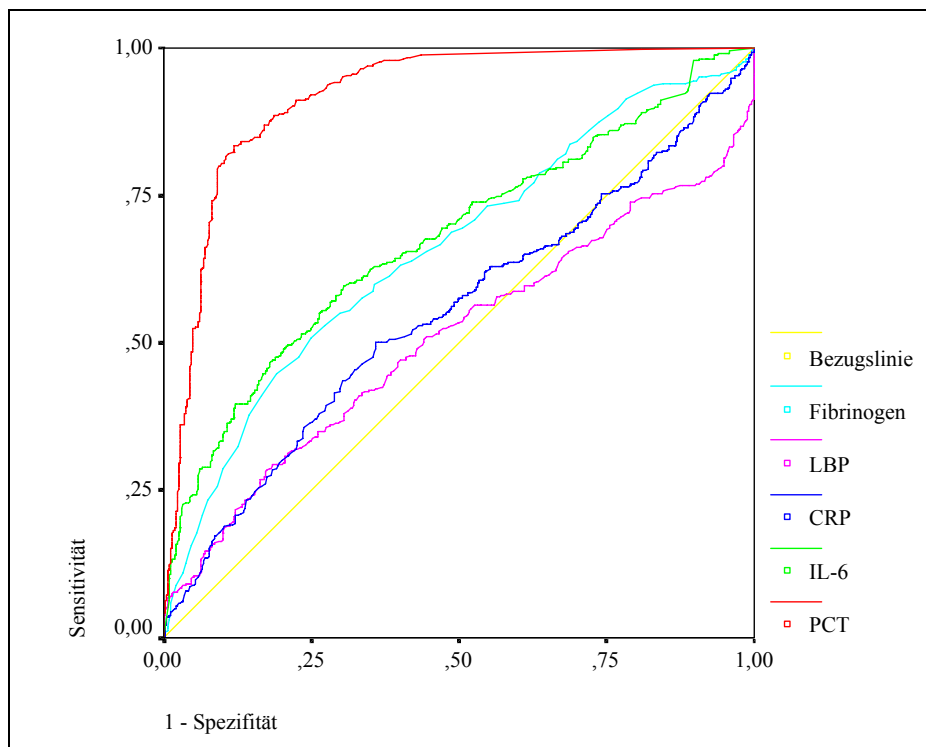


Abbildung 19: ROC-Kurve zur Unterscheidung des Zustandes Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock, Entzündungsparameter

6.2.2 Auswertung zur zweiten Fragestellung

Korreliert die Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit der Schwere von, anhand des Maximum SOFA-Score evaluierten, Organdysfunktionen?

6.2.2.1 Zusammenhang zwischen der Protein C-Aktivität und dem Maximum SOFA-Score

Tabelle 25: Verteilung der niedrigsten Protein C-Aktivität (%) des gesamten Beobachtungszeitraumes jedes Patienten nach Kategorie des Maximum SOFA-Score

Maximum SOFA-Score	Bestimmung Protein C-Aktivität				Minimum Protein C-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert \pm SE	Median	SD	Min	Max.
1-6	56	93,3	4	6,7	70,96 \pm 3,2	70,5	23,9	34	130
7-12	180	97,3	5	2,7	55,6 \pm 1,5	52,0	20,1	22	130
13-18	73	98,6	1	1,4	36,3 \pm 1,7	35,0	14,4	9	84
19-24	3	75,0	1	25,0	23,3 \pm 10,2	25,0	17,6	5	40
Gesamt	312	-	11	-	-	-	-		

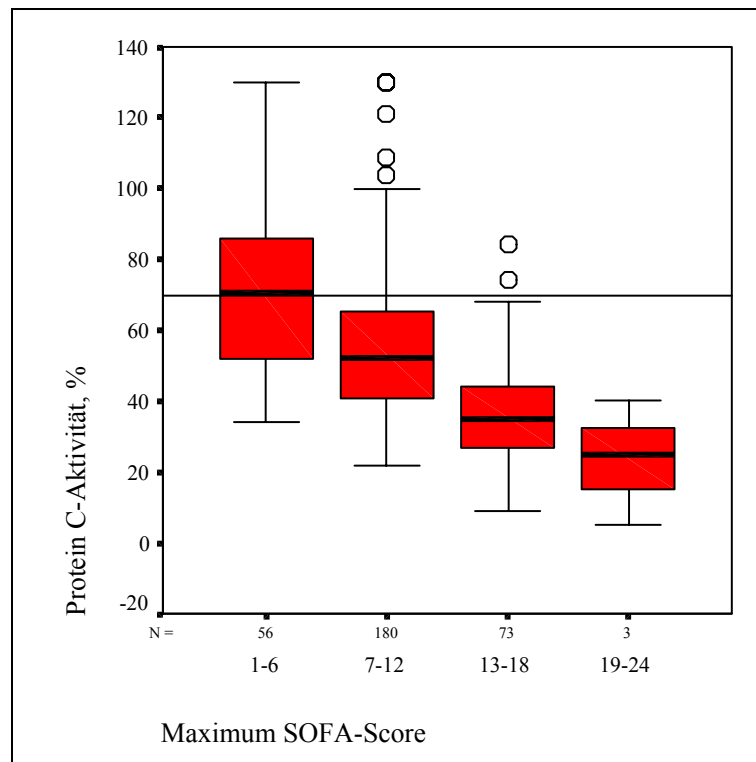


Abbildung 20: Verteilung der niedrigsten Protein C-Aktivität (%) des gesamten Beobachtungszeitraumes jedes Patienten nach Kategorie des Maximum SOFA-Score

Jonckheere-Terpstra Test

→ Asymptotische Signifikanz (2-seitig) → < 0,001

Mann-Whitney-U Test

Tabelle 26: Mann-Whitney-U Test zum statistischen Vergleich der Maximum SOFA-Score Gruppen

Vergleich der Gruppe*mit der Gruppe*	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Signifikant)]
1-6	7-12	3049,000	19339,000	-4,463	0,000 [#]	
1-6	13-18	408,000	3109,000	-7,775	0,000 [#]	
1-6	19-24	6,500	12,500	-2,675	0,007 [#]	0,001 ^{a#}
7-12	13-18	2681,000	5382,000	-7,376	0,000 [#]	
7-12	19-24	43,500	49,500	-2,490	0,013 ⁺	
13-18	19-24	63,500	69,500	-1,228	0,220	0,232 ^a

⁺ „ kennzeichnet Signifikanz auf dem lokalen Niveau von 5 %

[#] „ kennzeichnet Signifikanz auf dem lokalen Niveau von 1 %

^{*} „ Maximum SOFA-Score

^a „ nicht für Bindungen korrigiert

- Die Box-Plot-Darstellung demonstrierte eine erhebliche Überschneidung zwischen den Gruppen des Maximum SOFA-Score
- Die Protein C-Aktivität korrelierte negativ mit dem Maximum SOFA-Score
- Bei der statistischen Auswertung konnte auf globalem Niveau ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,001$)
- Auf lokalem Niveau lies sich zwischen folgenden Maximum SOFA Score- Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) nachweisen: Gruppe „1-6“ vs. Gruppe „7-12“, Gruppe „1-6“ vs. „13-18“, Gruppe „1-6“ vs. „19-24“ sowie zwischen der Gruppe „7-12“ und Gruppe „13-18“
- Zwischen der Gruppe „7-12“ und Gruppe „19-24“ konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,05$)

6.2.2.2 Zusammenhang zwischen der AT III-Aktivität und dem „Maximum SOFA- Score“

Tabelle 27: Verteilung der niedrigsten AT III-Aktivität (%) des gesamten Beobachtungszeitraumes jedes Patienten nach Kategorie des Maximum SOFA-Score

Maximum SOFA- Score	Bestimmung AT-III Aktivität				Minimum AT-Aktivität (%)				
	Gültig		Fehlend						
	n	%	n	%	Mittelwert ± SE	Median	SD	Min	Max
1-6	60	100	0	0	60,3 ± 2,0	59,0	15,4	32	95
7-12	185	100	0	0	54,1 ± 1,0	52,0	13,7	26	106
13-18	74	100	0	0	40,3 ± 1,4	39,0	12,1	18	82
19-24	4	100	0	0	30,3 ± 5,8	31,5	11,6	15	43
Gesamt	323	-	0	-	-	-	-	-	-

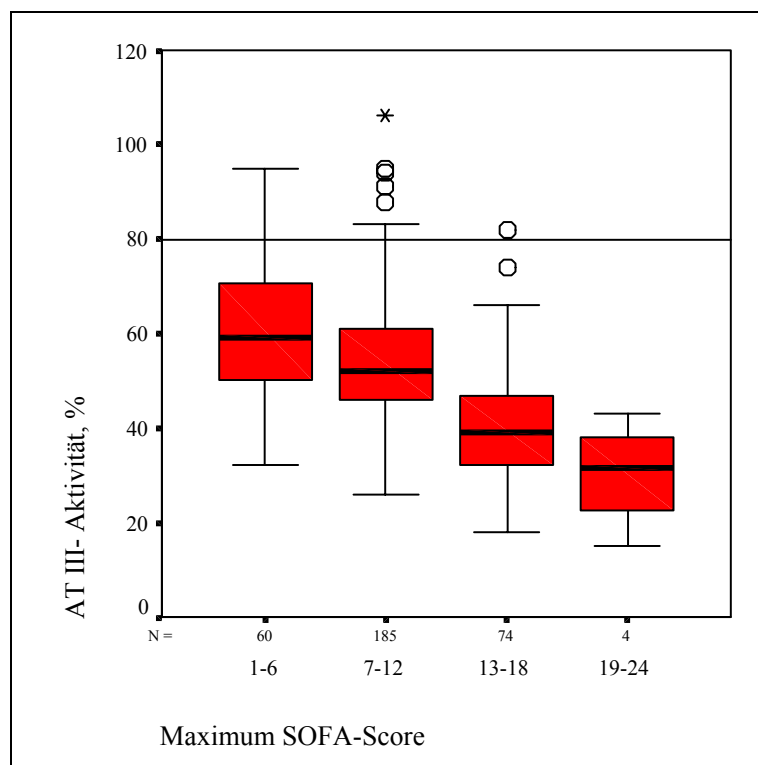


Abbildung 21: Verteilung der niedrigsten AT III-Aktivität (%) des gesamten Beobachtungszeitraumes jedes Patienten nach Kategorie des „Maximum SOFA-Score“

Jonckheere- Terpstra Test

→ Asymptotische Signifikanz (2-seitig) → < 0,001

Mann-Whitney-U Test

Tabelle 28: Mann-Whitney-U Test zum statistischen Vergleich der Maximum SOFA-Score Gruppen

Vergleich der Gruppe*mit der Gruppe*	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]
1-6	7-12	4099,500	21304,500	-3,042	0,002 [#]	
1-6	13-18	664,000	3439,000	-6,964	0,000 [#]	
1-6	19-24	9,500	19,500	-3,066	0,002 [#]	0,000 ^{a#}
7-12	13-18	2896,000	5671,000	-7,253	0,000 [#]	
7-12	19-24	44,500	54,500	-3,009	0,003 [#]	
13-18	19-24	83,500	93,500	-1,463	0,144	0,149 ^a

„[#]“ kennzeichnet Signifikanz auf dem lokalen Niveau von 1 %

„*“ Maximum SOFA-Score

„^a“ nicht für Bindungen korrigiert

- Es war ein kontinuierlicher Abfall der AT III-Aktivität von der Gruppe „1-6“ bis zur Gruppe „19-24“ zu erkennen
- Alle Mediane und Mittelwerte lagen unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches der AT III-Aktivität
- Bei der statistischen Auswertung konnte auf globalem Niveau ein hochsignifikanter Unterschied nachgewiesen werden
- Ausser zwischen der Gruppe „13-18“ und „19-24“ bestand auf lokalem Niveau zwischen allen Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$)
- Die Box-Plot-Darstellung demonstrierte eine erhebliche Überschneidung zwischen den Gruppen des Maximum SOFA-Score

6.2.3 Auswertung zur dritten Fragestellung

Ist der Abfall der Protein C bzw. Antithrombin III-Aktivität durch einen gesteigerten Umsatz der Proteine im Rahmen einer Gerinnungsstörung bedingt und ist die Aktivität unabhängig davon mit dem Plasma-Albuminspiegel assoziiert?

Vorgehensweise siehe → 5.7 Beschreibung von statistischen Verfahren und Auswertungsmethodik

6.2.3.1 Protein C-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Tabelle 29: Protein C-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Albuminspiegel- (g/l)	Gerinnungs- störung	n	% von Gruppe	Minimum Protein C-Aktivität (%)				
				Mittelwert ± SE	Median	SD	Min	Max
≤ 24	Negativ	175	75,8	54,2 ± 1,5	51,0	19,6	21,0	130,0
	Positiv	56	24,2	41,2 ± 1,9	39,5	14,5	15,0	94,0
24,1-29,9	Negativ	29	85,3	69,8 ± 3,9	70,0	20,8	28,0	130,0
	Positiv	5	14,7	56,0 ± 7,4	52,0	16,5	38,0	83,0
≥ 30	Negativ	5	100	88,2 ± 12,0	79,0	26,8	60,0	130,0
	Positiv	0	0	-	-	-	-	-

Mann-Whitney-U Test

1. Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung innerhalb der Gruppe „Albuminspiegel ≤ 24 g/l“ :
asymptotische Signifikanz (2-seitig) → $p < 0,0001$
2. Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung innerhalb der Gruppe „Albuminspiegel 24,1-29,9 g/l“ :
asymptotische Signifikanz (2-seitig) → $p = 0,144$

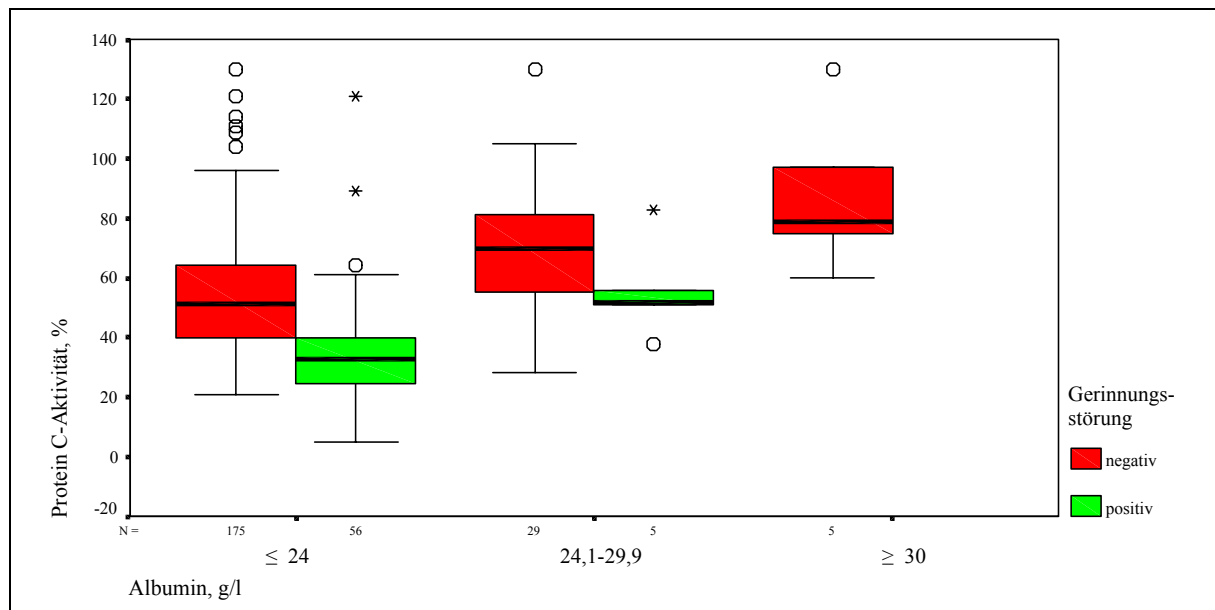


Abbildung 22: Verteilung der Protein C-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Tabelle 30: Protein C-Aktivität bei Patienten der einzelnen ACCP/SCCM-Kategorien mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus (siehe auch Abb. 24)

ACCP/ SCCM- Kategorie	Albumin- spiegel (g/l)	Gerinnungs- störung	n	%	Minimum Protein C-Aktivität (%)			
					Mittelwert \pm SE	Median	SD	p*
SIRS	≤ 24	Negativ	112	81,8	$56,6 \pm 1,9$	52,0	20,5	0,000
		Positiv	25	18,2	$40,6 \pm 3,4$	39,0	16,8	
	24,1-29,9	Negativ	24	88,9	$73,8 \pm 3,9$	74,0	19,1	0,463
		Positiv	3	11,1	$63,7 \pm 9,7$	56,0	16,9	
	≥ 30	Negativ	5	100	$88,2 \pm 12$	79,0	26,8	-
		Positiv	-	-	-	-	-	
Sepsis	≤ 24	Negativ	41	82	$53,2 \pm 2,9$	53,0	18,6	0,012
		Positiv	9	18	$43,0 \pm 7,0$	36,0	29,8	
	24,1-29,9	Negativ	4	80	$48,0 \pm 10,4$	45,0	20,8	nicht genügend Fälle zur Bearbeitung vorhanden
		Positiv	1	20				
Schwere Sepsis	≤ 24	Negativ	5	83,3	$46,0 \pm 5,8$	39,0	12,7	0,245
		Positiv	2	16,7	$31,0 \pm 4,0$	31,0	5,7	
Septischer Schock	≤ 24	Negativ	14	41,2	$41,4 \pm 3,4$	38,5	14,2	0,000
		Positiv	20	58,8	$33,3 \pm 1,7$	25,0	10,3	

* Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

- Ein Grossteil der Patienten hatte an dem Tag mit der niedrigsten Protein C-Aktivität einen Albuminspiegel ≤ 24 g/l
- Niedrige Albuminspiegel waren mit einer niedrigen Protein C-Aktivität assoziiert
- Alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock hatten an dem Tag mit der niedrigsten Protein C-Aktivität einen Plasma-Albuminspiegel ≤ 24 g/l
- Innerhalb einer Albuminspiegel-Gruppe hatten Patienten mit einer Gerinnungsstörung eine niedrigere Protein C-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Dieser Unterschied war in der Gruppe „Albuminspiegel ≤ 24 g/l“ hochsignifikant
- Patienten mit einem Albuminspiegel ≥ 24 g/l und ohne Gerinnungsstörung hatten eine Protein C-Aktivität innerhalb des Normalwertebereiches
- Innerhalb einer ACCP/SCCM-Kategorie und Albuminspiegel-Gruppe hatten Patienten mit einer Gerinnungsstörung eine niedrigere Protein C-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung

6.2.3.2 AT III-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Tabelle 31: AT III-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Albumin- spiegel (g/l)	Gerinnungs- störung	n	%	Minimum AT III-Aktivität (%)				
				Mittelwert \pm SE	Median	SD	Min	Max
≤ 24	Negativ	105	65,2	52,8 \pm 1,4	52,0	13,9	24,0	88,0
	Positiv	56	34,8	41,2 \pm 1,9	39,5	14,5	15,0	94,0
24,1-29,9	Negativ	17	77,3	66,9 \pm 3,5	66,0	14,6	46,0	95,0
	Positiv	5	22,7	57,0 \pm 5,1	54,0	11,4	41,0	70,0
≥ 30	Negativ	4	100	79,5 \pm 6,5	79,5	13,0	64,0	95,0
	Positiv	0	0	-	-	-	-	-

Mann-Whitney-U Test

1. Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung innerhalb der Gruppe „Albuminspiegel ≤ 24 g/l“ :
asymptotische Signifikanz (2-seitig) $\rightarrow p < 0,0001$
2. Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung innerhalb der Gruppe „Albuminspiegel 24,1-29,9 g/l“ :
asymptotische Signifikanz (2-seitig) $\rightarrow p = 0,249$

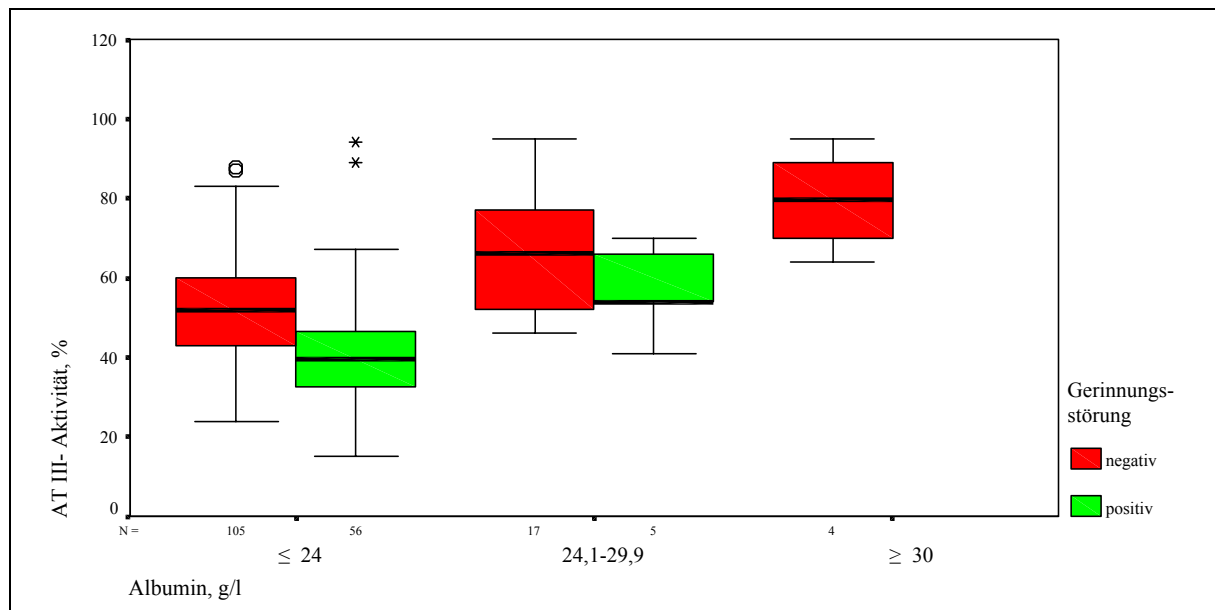


Abbildung 23: Verteilung der AT III-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

Tabelle 32: AT III-Aktivität bei Patienten der einzelnen ACCP/SCCM-Kategorien mit unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus (siehe auch Abbildung 24)

ACCP/ SCCM- Kategorie	Albumin- spiegel (g/l)	Gerinnungs- störung	n	%	Minimum AT III-Aktivität (%)			
					Mittelwert ± SE	Median	SD	p*
SIRS	≤ 24	Negativ Positiv	62 25	71,3 28,7	53,9 ± 1,5 45,9 ± 2,9	52,5 45,0	12,2 14,4	0,006
	24,1-29,9	Negativ Positiv	14 4	77,8 22,3	69,6 ± 3,8 57,8 ± 6,5	72,0 60,0	14,2 13,1	0,151
	≥ 30	Negativ Positiv	3 -	100 -	84,7 ± 5,5 -	83,0 -	9,6 -	-
Sepsis	≤ 24	Negativ Positiv	29 9	76,3 23,7	55,9 ± 2,8 44,6 ± 7,0	54,0 41,0	15,2 21,1	0,035
	24,1-29,9	Negativ	1	100	nicht genügend Fälle zur Bearbeitung vorhanden			
	≥ 30	Negativ	1	100	nicht genügend Fälle zur Bearbeitung vorhanden			
Schwere Sepsis	≤ 24	Negativ Positiv	3 2	60 40	49,0 ± 7,9 46,0 ± 2,0	52,0 46,0	13,7 2,8	0,564
	24,1-29,9	Negativ	1	100	nicht genügend Fälle zur Bearbeitung vorhanden			
Septischer Schock	≤ 24	Negativ Positiv	10 20	33,3 66,7	39,9 ± 4,5 33,3 ± 1,7	38,5 34,5	14,2 7,7	0,288

- An dem Tag mit der niedrigsten AT III-Aktivität hatte ein Grossteil der Patienten einen Albuminspiegel ≤ 24 g/l
- Niedrige Albuminspiegel waren mit einer niedrigen AT III-Aktivität assoziiert
- Innerhalb einer Albuminspiegel-Gruppe hatten Patienten mit einer Gerinnungsstörung eine niedrigere AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Dieser Unterschied war in der Gruppe „Albuminspiegel ≤ 24 g/l“ hochsignifikant
- Innerhalb einer ACCP/SCCM-Kategorie und Albuminspiegel-Gruppe hatten Patienten mit einer Gerinnungsstörung eine niedrigere AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung

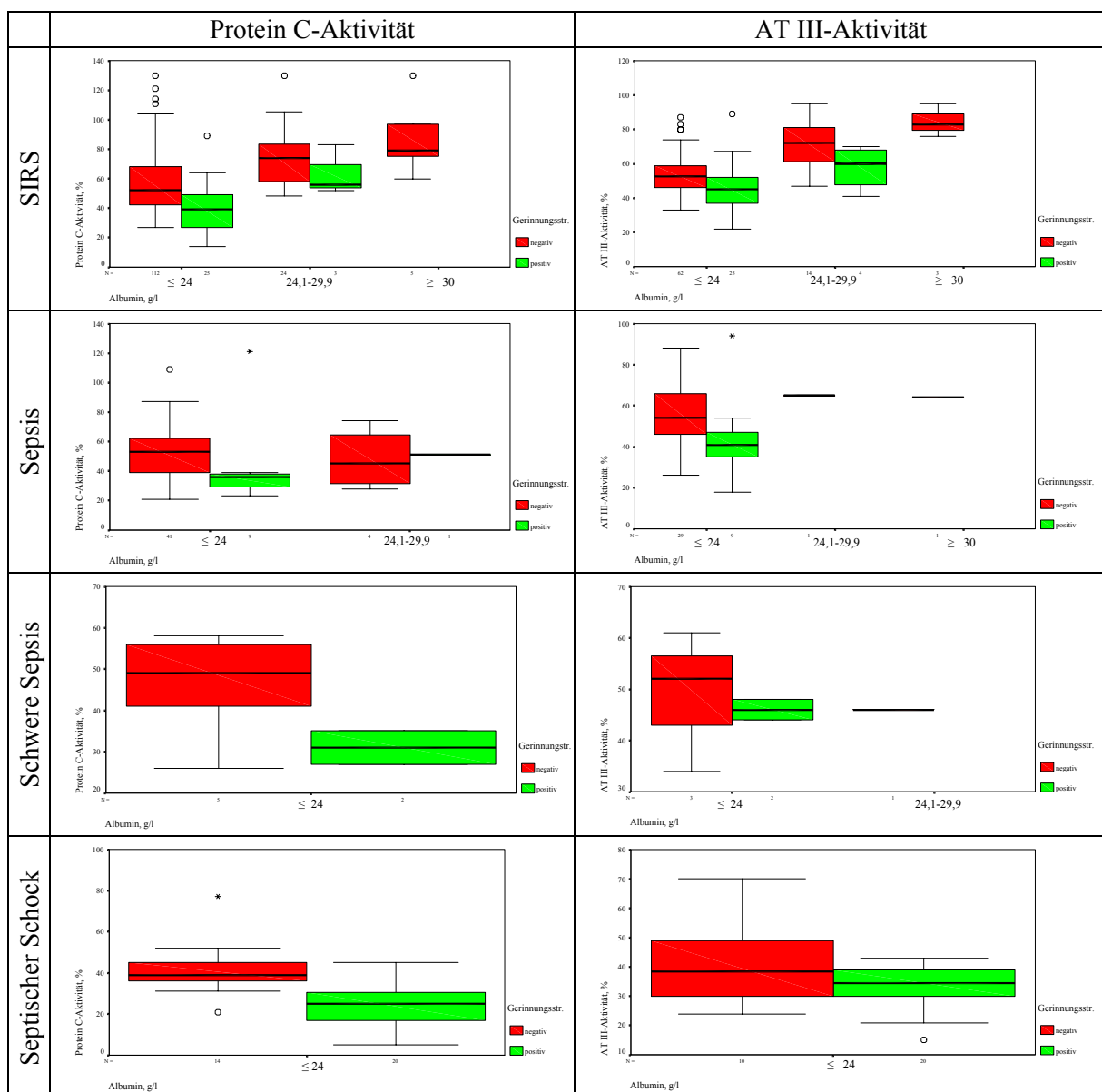


Abbildung 24: Verteilung der Protein C - und AT III -Aktivität bei Patienten der einzelnen ACCP/SCCM-Kategorien, unterschiedlichem Plasma-Albuminspiegel und Gerinnungsstatus

7. Diskussion

7.1 Erste Fragestellung

Die erste Fragestellung sollte klären, ob sich die Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien und bei Patienten mit einem unterschiedlichen Outcome unterscheidet. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die beobachteten Unterschiede zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von systemischen Entzündungssyndromen bei kritisch kranken Patienten verwendet werden können. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden folgende Auswertungen durchgeführt:

a) Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/ SCCM - Kategorien

Die Auswertung ergab, dass 83% der Patienten ohne Zeichen einer systemischen Inflammation, 74% der Patienten mit SIRS, 81% der Patienten in der Gruppe „Sepsis“, 98% der Patienten mit einem septischen Schock und alle Patienten mit einer schweren Sepsis an mindestens einem Beobachtungstag einen Protein C-Mangel (Protein C-Aktivität < 70%) aufwiesen. Die AT III-Aktivität zeigte eine noch deutlichere Tendenz: bei 93% der Patienten mit SIRS, 94% der Patienten mit Sepsis und allen Patienten der Gruppen „Kein SIRS“, „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ konnte an mindestens einem Beobachtungstag ein AT III-Mangel (AT III-Aktivität < 80%) nachgewiesen werden. Ausserdem waren der Median und der Mittelwert der Protein C- bzw. AT III-Aktivität in jeder ACCP/SCCM-Kategorie niedriger als die untere Grenze des jeweiligen Normalwertebereiches (Mittelwert \pm SD, PC-Aktivität: Kein SIRS 54,7% \pm 15,7; SIRS 61,8% \pm 24,9; Sepsis 60,5% \pm 21,5; schwere Sepsis 49,8% \pm 15,3; septischer Schock 39,3 \pm 22,1; AT III-Aktivität: Kein SIRS 47,9% \pm 8,4; SIRS 56,9% \pm 14,9; Sepsis 61,5% \pm 18,2; schwere Sepsis 47,5% \pm 8,8; septischer Schock 42,7% \pm 16,8)

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen, die ebenfalls eine stark verminderte Protein C- und AT III-Aktivität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock feststellen konnten. *Fourrier et al.* untersuchten 44 Patienten mit septischem Schock und konnten zeigen, dass 95% der Patienten bei Beobachtungsbeginn eine Protein C- bzw. AT III-Aktivität unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches hatten (Fourrier et al. 1992). *Yan et al.* bestimmten bei 70 Patienten mit schwerer Sepsis die Protein C-Spiegel und legten dar, dass 90% der Patienten einen Protein C-Mangel aufwiesen (Mittelwert \pm SD: 1,20 μ g/ml \pm 0,46) (Yan et al. 2001). Bei den von *Lorente et al.*

untersuchten 48 Patienten mit einem septischen Schock hatten alle Patienten einen Protein C- bzw. AT III-Mangel (Median: PC-Aktivität 62% und AT III-Aktivität 73%) (Lorente et al. 1993). Zum selben Ergebnis kamen *Hesselvik et al.*, als sie die Protein C- und AT III-Aktivität bei Patienten mit einer schweren Infektion (n=24) und bei Patienten mit einem septischen Schock (n=13) bestimmten. Beim Vergleich der beiden Gruppen stellten sie ausserdem fest, dass die Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten mit einem septischen Schock signifikant niedriger war als bei Patienten mit einer schweren Infektion [Mittelwert \pm SD, PC: 47% \pm 20 vs. 60% \pm 14 ($p < 0,01$), AT III: 54% \pm 15,8 vs. 86% \pm 17,3 ($p < 0,001$)] (*Hesselvik et al.* 1991). Die bisher grösste Untersuchung zur Protein C-Aktivität bei Patienten mit schwerer Sepsis wurde im Rahmen der PROWESS-Studie durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass 87,6% der 1574 Studienteilnehmer bei Studienbeginn einen Protein C-Mangel hatten (Median: PC-Aktivität 48%) (*Kinasewitz et al.* 2004). *Wilson et al.* untersuchten 59 Traumapatienten, von denen im weiteren Beobachtungszeitraum 11 Patienten eine schwere Sepsis und 15 Patienten eine Infektion bekamen. Sowohl die Patienten mit einer schweren Sepsis, als auch die Patienten mit einer Infektion hatten eine AT III-Aktivität, die unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches lag. Patienten, die weder eine Infektion, noch eine schwere Sepsis entwickelten, hatten dagegen eine normale AT III-Aktivität [Mittelwert \pm SD, AT III: Schwere Sepsis 45% \pm 13 vs. Infektion 66% \pm 12 vs. Keine Infektion 87% \pm 15 ($p < 0,001$)] (*Wilson et al.* 1996).

In vielen Studien konnte somit gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eine erniedrigte Protein C- bzw. AT III-Aktivität haben. Wie sich die Protein C- und AT III-Aktivität jedoch bei Patienten der anderen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation verhält, ist nicht oder nur unzureichend bekannt. Bis jetzt gibt es nur eine Veröffentlichung, welche die AT III-Aktivität bei Patienten mit Sepsis thematisiert. Die von *Martinez et al.* durchgeführte Studie an 48 Patienten konnte zeigen, dass auch Patienten mit Sepsis eine erniedrigte AT III-Aktivität haben (Mittelwert \pm SD: 71% \pm 19) (*Martinez et al.* 1999).

In der von uns durchgeführten Studie beobachteten wir ausserdem, dass neben den Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock, auch der Grossteil der Patienten mit SIRS und Patienten ohne Zeichen einer Inflammation einen Protein C- bzw. AT III-Mangel hatten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen von *Boldt et al.*, wonach es postoperativ und unabhängig von einer Infektion zu einem Abfall der Protein C- und AT III-Aktivität kommt. Die Arbeitsgruppe bestimmte postoperativ bei neurochirurgischen Patienten (n=15), bei Patienten mit einer schweren Sepsis (n=15) und bei Patienten nach

einem schweren Trauma (n=15) die Protein C- und AT III-Aktivität. Dabei stellte sie fest, dass die Protein C- bzw. AT III-Aktivität am ersten Beobachtungstag bei allen Patienten erniedrigt war. Patienten mit einer schweren Sepsis hatten dabei, gefolgt von den Traumapatienten, die niedrigste Protein C- und AT III-Aktivität (Mittelwert, PC: Tag 1 Sepsis ~ 48% vs. Trauma ~ 53% vs. Neuro ~ 72%, AT III: Sepsis ~ 60% vs. Trauma ~ 66% vs. Neuro ~ 82%) (Boldt et al. 2000).

Aufgrund des breiten Normalwertebereiches der Protein C- bzw. AT III-Aktivität ist es jedoch schwierig, eine klare Aussage bezüglich des relevanten Abfalls der Protein C- bzw. AT III-Aktivität zu machen. Fällt beispielsweise die Protein C-Aktivität eines Patienten, der normalerweise eine Aktivität von 140% hat, um 60% ab, liegt diese immer noch innerhalb des Normalwertebereiches. Ein Patient hingegen mit einer normalen Aktivität von 90% und einem Abfall um nur 25%, hat, obwohl sein Aktivitätsabfall geringer ist, eine Aktivität ausserhalb des Normalwertebereiches und somit einen Protein C-Mangel. Unklar ist, ob etwa ein Abfall um 60% innerhalb des Normalwertebereiches eine geringere pathophysiologische Auswirkung hat, als ein Abfall um 25% unter den Normalwertebereich. Aufgrund dieser noch ungeklärten Relevanz eines Protein C-Aktivitätsabfalles ist es schwer, einen Grenzwert festzulegen, unter dem alle Werte für z.B. eine schwere Sepsis sprechen. Dieselbe Überlegung gilt auch für die AT III-Aktivität.

Um eine klare Aussage bezüglich des Verhaltens der Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei einer Erkrankung machen zu können, müsste bei jedem Patienten vor seiner Erkrankung oder Operation die individuelle normale Aktivität von Protein C bzw. AT III bestimmt und diese dann mit dem Aktivitätsabfall bei Erkrankung in Beziehung gesetzt werden. Die einzige Studie, die diesen Gedanken ansatzweise verfolgte, wurde von *Mesters et al.* durchgeführt. Sie bestimmten prospektiv bei 97 Patienten mit akuter Leukämie und einem, aufgrund Chemotherapie-induzierter Neutropenie, erhöhten Sepsisrisiko die Protein C-Aktivität. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelten je 13 Patienten eine schwere Sepsis und einen septischen Schock. Innerhalb von zwei Stunden nach Auftreten des ersten Fiebers wurde die Protein C-Aktivität bestimmt. Bei Patienten, die anschliessend einen septischen Schock entwickelten, fiel die Protein C-Aktivität von 81% nach Beendigung der Chemotherapie, also zu einem Zeitpunkt ohne Infektion, auf 23% bei Beginn des Fiebers ab. Die Aktivität sank im selben Zeitraum bei Patienten, die „nur“ eine schwere Sepsis entwickelten dagegen lediglich von 80% auf 69% ab ($p = 0,0003$). Bemerkenswert ist, dass der Abfall der Protein C-Aktivität 12 Stunden (IQR 6-24h) bzw. 16 Stunden (IQR 12-24h) vor der klinischen Diagnose „septischer Schock“ bzw. „schwere Sepsis“ stattfand. Bei einer zusätzlich beobachteten

Gruppe von Patienten, die ausser Fieber weder einen septischen Schock, noch eine schwere Sepsis entwickelten, war die Protein C-Aktivität während des gesamten Beobachtungszeitraumes im normalen Bereich oder allenfalls bei Beginn des Fiebers gering erniedrigt (Mesters et al. 2000). Aus der Studie geht jedoch nicht hervor, welcher Zeitraum zwischen den Zeitpunkten „Ende Chemotherapie“ und „Fieberbeginn“ lag. Somit ist unklar, in welchem Zeitraum es zu einem Abfall der Aktivität kam. Gab es einen schnellen Protein C-Abfall innerhalb von Stunden oder vollzog sich der Abfall über Wochen?

Interessanterweise trat in unserer Studie kein grosser Unterschied der Protein C-Aktivität zwischen den Gruppen „Kein SIRS“, „SIRS“ und „Sepsis“ auf. Patienten mit Sepsis hatten zudem eine geringfügig höhere AT III-Aktivität als Patienten der Gruppe „SIRS“. Die bei Sepsis vorliegende blande Infektion scheint also keinen zusätzlichen Abfall der AT III- bzw. Protein C-Aktivität zu bewirken. Erst bei Fortschreiten der Sepsis, mit Ausbildung von Organdysfunktionen, kommt es zu einem weiteren Abfall der Protein C- und AT III-Aktivität. Diese Beobachtung würde auch die Annahme bekräftigen, dass Organdysfunktionen bzw.-versagen bei schwerer Sepsis und septischem Schock hauptsächlich durch eine mikrozirkulatorische Störung verursacht werden. Diese wiederum wird durch eine Hyperkoagulabilität und eine Dysfunktion des Gefässendothels hervorgerufen. Beides sind pathophysiologische Vorgänge, bei denen sowohl die Verminderung der Protein C-, als auch der AT III-Aktivität eine wichtige Rolle spielen (Iba et al. 2005, Dhainaut et al. 2005).

b) Verlauf der Protein C- und AT III-Aktivität an den ersten 15 Beobachtungstagen bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock getrennt nach Outcome. Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe „schwere Sepsis“ und der oben beschriebenen Tatsache, dass die höchste Mortalität bei Patienten mit einer schweren Sepsis und septischem Schock vorliegt (Pittet et al. 1995; Salvo et al. 1995; Brun-Buisson et al. 1995), entschieden wir uns bei der Darstellung des Verlaufes der Protein C- bzw. AT III-Aktivität für eine gemeinsame Auswertung beider Gruppen. Die Auswertung zeigte, dass es zwischen den Patienten, die überlebten und den Patienten, die nicht überlebten bis zum neunten Tag keinen wesentlichen Unterschied der Protein C-Aktivität gab. Am ersten Beobachtungstag war der Median der Protein C-Aktivität sowohl bei den überlebenden als auch bei den verstorbenen Patienten innerhalb des Normalwertebereiches. Am zweiten Beobachtungstag gab es bei beiden Gruppen einen steilen Abfall der Aktivität auf unter 60%. Am dritten Tag stieg die Aktivität bei beiden Gruppen wieder an und erreichte im Mittel am neunten Tag das untere

Niveau des Normalwertebereiches. Bei den überlebenden Patienten stieg die Aktivität an den kommenden Tagen kontinuierlich weiter an und normalisierte sich. Die Protein C-Aktivität der verstorbenen Patienten dagegen fiel ab dem zehnten Tag ab. Im Gegensatz zur Protein C-Aktivität lag die mediane AT III-Aktivität sowohl bei den überlebenden, als auch bei den verstorbenen Patienten während der ganzen Zeit nahezu immer unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches. Die AT III-Aktivität war an den ersten sieben Tagen bei beiden Gruppen annähernd gleich und hatte an den folgenden Tagen einen wellenförmigen Verlauf. Im Gegensatz zu den nicht überlebenden Patienten zeigte sich bei überlebenden Patienten eine Tendenz zur Normalisierung der Aktivität.

Diese von uns gemachten Beobachtungen gehen mit den Ergebnissen anderer Studien einher. *Larosa et al.* zum Beispiel konnten bei Patienten mit schwerer Sepsis zeigen, dass die verstorbenen Patienten (n=12) sowohl zu Beginn, als auch durchschnittlich während des Beobachtungszeitraumes eine signifikant niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität hatten als Patienten, die überlebten (n=18) [Mittelwert \pm SD, PC: Tag 1. 43,4% \pm 18 vs. 74,6% \pm 27,8, (p=0,01), Durchschnitt 39,7% \pm 13,8 vs. 80,8% \pm 26,9 (p=0,004)] [AT III: Tag 1. 71,0% \pm 20 vs. 95,1% \pm 21,1 (p=0,02), Durchschnitt 63,5% \pm 15,4 vs. 94,9% \pm 18,1 (p=0,005)] (LaRosa et al. 2002). *Lorente et al.* bestimmten bei 48 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock am 1., 4. und 7. Tag die Protein C- und AT III-Aktivität. Auch sie konnten einen signifikanten Unterschied der Protein C- und AT III-Aktivität zwischen den Patienten, die überlebten und den Patienten, die nicht überlebten feststellen. Bei beiden Gruppen war die Protein C-Aktivität an den Tagen 1 und 4 unterhalb des Normalwertebereiches, stieg jedoch nur in der Gruppe der überlebenden Patienten ab dem vierten Tag an und erreichte am siebten Tag nahezu Normalwerte [Median (Streubreite), Überlebende: Tag 1. 68% (33-120%), Tag 4. 64,5% (33-107%), Tag 7. 76,5% (45-112%), Verstorbene: Tag 1. 57% (18-119%), Tag 4. 49% (18-105%), Tag 7. 52,5% (31-99%)]. Die AT III-Aktivität stieg bei beiden Gruppen vom ersten auf den vierten Tag an, fiel dann jedoch bei Patienten die nicht überlebten wieder ab. Bei den Überlebenden dagegen stieg die Aktivität weiter an und erreichte am siebten Tag nahezu Normalwerte. [Median (Streubreite) Überlebende: Tag 1. 77% (50-150%), Tag 4. 85,5% (50-130%), Tag 7. 93,5% (46-138%), Verstorbene: Tag 1. 69% (28-112%), Tag 4. 74% (41-127%), Tag 7. 72% (44-106%)] (Lorente et al. 1993). Vergleicht man die von *Lorente et al.* gemachten Beobachtungen mit den von uns erhobenen Daten, kann man dieselbe breite Streuung der Protein C- und AT III-Aktivität erkennen.

Auch im Rahmen der oben erwähnten PROWESS-Studie wurde in der Placebogruppe (n = 840) an den ersten sieben Studientagen täglich die Protein C-Aktivität bestimmt. Dabei zeigte

sich, dass während des gesamten Beobachtungszeitraumes die Protein C-Aktivität der überlebenden Patienten signifikant höher war als die Aktivität der verstorbenen Patienten. Bei beiden Gruppen stieg die Protein C- und AT III-Aktivität an und erreichte in der Gruppe der überlebenden Patienten am fünften Tag Normalwerte. Bei den Patienten, die nicht überlebten vollzog sich der Anstieg der Protein C- und AT III-Aktivität dagegen langsamer und erreichte am siebten Tag lediglich eine Aktivität von 55% bzw. 65% (Bernard et al. 2001; Kinasewitz et al. 2004). Auch *Fourrier et al.* stellten schon am ersten Beobachtungstag einen hochsignifikanten Unterschied der AT III- und Protein C-Aktivität zwischen nicht überlebenden und überlebenden Patienten fest [Mittelwert \pm SD, AT III 35% \pm 2 vs. 61% \pm 3 ($p < 0,0001$); Protein C 27% \pm 4 vs. 47% \pm 3 ($p < 0,001$)]. Des Weiteren konnten sie beobachten, dass die Protein C- und AT III-Aktivität bei den nicht überlebenden Patienten auf einem konstant niedrigen Niveau blieb, bei den überlebenden Patienten indessen während des Beobachtungszeitraumes anstieg (Fourrier et al. 1992). Auch in der Studie von *Martinez et al.* blieb bei den verstorbenen Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes die AT III-Aktivität auf einem niedrigen Niveau. Bei Patienten, die überlebten stieg die Aktivität hingegen an und normalisierte sich innerhalb von sieben Tagen [Median (IQR) 67% (49-74%) vs. 84 % (68-93%)]. Weiterhin hatten die verstorbenen Patienten bei Beobachtungsbeginn eine niedrigere AT III-Aktivität als Patienten die überlebten [Median (IQR) 64% (49-71%) vs. 76% (65-87%)] (Martinez et al. 1999).

In die oben genannten Studien wurden die Patienten erst mit dem Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks eingeschlossen, wohingegen in unserer Studie mit dem ersten Behandlungstag auf der Intensivstation die Verlaufsbeobachtung begann, unabhängig davon welcher ACCP/SCCM-Kategorie der Patient an diesem Tag angehörte. Aus diesem Grunde kann man die Ergebnisse der angeführten Studien nicht direkt vergleichen.

Festzuhalten ist jedoch, dass grundsätzlich in allen Studien Patienten, die nicht überlebten, eine niedrigere Protein C- bzw. AT III-Aktivität hatten als Patienten, die überlebten. Dieser Unterschied wurde in den meisten Studien schon bei Beobachtungsbeginn festgestellt. Der weitere Verlauf der Protein C- bzw. AT III-Aktivität differierte jedoch in den unterschiedlichen Studien. Warum es zu diesem unterschiedlichen Verhalten der Protein C-Aktivität und zu dem von uns beobachteten steilen Abfall der Aktivität vom ersten auf den zweiten Tag kam ist unklar. Bei Betrachtung der Protein C- Verlaufskurve fällt jedoch auf, dass die Kurven beider Patientengruppen bis etwa zum neunten Tag einen nahezu parallelen Verlauf hatten. Analysiert man in der von uns durchgeführten Studie weiterhin die Tage an denen die schwerste Krankheitsausprägung zum ersten Mal diagnostiziert wurde, kann man

feststellen, dass im Mittel die „schwere Sepsis“ zum ersten Mal am sechsten Beobachtungstag (SD 10) und der „septische Schock“ zum ersten Mal am achten Beobachtungstag (SD 8) diagnostiziert wurde. Der Zeitraum, in dem sich die Verlaufskurven der überlebenden und nicht überlebenden Patienten trennen, deckt sich also in etwa mit dem Zeitraum in dem die schwersten Krankheitsausprägungen zum ersten Mal diagnostiziert wurden. Betrachtet man jedoch die Standardabweichungen der Tage, an denen die schwerste Krankheitsausprägung zum ersten Mal auftrat, ist es schwer eine genaue Aussage zu treffen.

c) Diagnostische Güte der Protein C- und AT III-Aktivität zur Unterscheidung von SIRS bzw. Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock

Die von uns durchgeführte Testung der diagnostischen Güte der Protein C- bzw. AT III-Aktivität konzentrierte sich auf die Unterscheidung der Schweregrade SIRS bzw. Sepsis von schwerer Sepsis/septischem Schock. Wie in der Einleitung beschrieben, handelt es sich bei Sepsis um eine Inflammation als Reaktion auf eine Infektion und bei einer schweren Sepsis und einem septischen Schock bereits um Folgen der Sepsis, mit systemischer Manifestation und Schädigung des Organismus (Bone et al. 1992). Die Mortalität steigt vom Schweregrad Sepsis über schwere Sepsis bis hin zum septischen Schock deutlich an (Salvo et al. 1995). Aufgrund dieser Tatsache besteht das Bestreben eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock möglichst frühzeitig zu erkennen um adäquat therapeutisch intervenieren zu können. Wegen der geringen Patientenzahl in der Gruppe mit einer schweren Sepsis wurden diese Patienten mit den Patienten der Gruppe „septischer Schock“ zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet.

Die Auswertung zeigte, dass sowohl die Protein C- als auch die AT III-Aktivität eine relativ schlechte diagnostische Güte besitzen und im Vergleich mit dem Infektionsparameter Procalcitonin schlechter abschneiden. Bei der Unterscheidung zwischen den Schweregraden SIRS und schwere Sepsis/septischer Schock hatte die AT III-Aktivität jedoch eine bessere diagnostische Wertigkeit als IL 6 und CRP ($AUC_{AT\ III} = 0,727$ vs. $AUC_{IL\ 6} = 0,708$ bzw. $AUC_{CRP} = 0,578$). Die Trennschärfe der Protein C-Aktivität war dagegen nur höher als die des CRP ($AUC_{PC} = 0,653$ vs. $AUC_{CRP} = 0,578$). Bei Differenzierung zwischen Sepsis und schwerer Sepsis/septischem Schock hatte sowohl die AT III- als auch die Protein C-Aktivität eine bessere diagnostische Wertigkeit als die Infektionsparameter IL 6 und CRP ($AUC_{AT\ III} = 0,785$ vs. $AUC_{PC} = 0,725$ vs. $AUC_{IL\ 6} = 0,676$ vs. $AUC_{CRP} = 0,550$). Bis dato gibt es jedoch keine Studie, welche die diagnostische Güte der AT III- bzw. Protein C-Aktivität zur Unterscheidung der verschiedenen Kategorien der ACCP/SCCM-Klassifikation untersucht

hat und mit der man die hier erhobenen Ergebnisse vergleichen könnte. *Iba et al.* hingegen untersuchten bei Patienten mit Sepsis die diagnostische Güte der Protein C- und AT III-Aktivität die Entwicklung eines Organversagens vorherzusagen. Mit einer AUC von 0,839 und 0,810 für AT III bzw. Protein C, hatten sie unter den getesteten Variablen die beste diagnostische Wertigkeit (*Iba et al.* 2005).

Zusammenfassend ist unserer Ansicht nach die AT III- bzw. Protein C-Aktivität nicht geeignet, die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von systemischen Entzündungssyndromen bei kritisch kranken Patienten im klinischen Alltag zu erleichtern. Zudem steht mit dem PCT ein Parameter zur Verfügung, der eine bessere diagnostische Güte besitzt.

d) Diskussion weiterer Ergebnisse:

Wie in der Einleitung erwähnt werden die Einschlusskriterien für SIRS von einigen Autoren als zu unspezifisch angesehen (*Vincent* 1997). Damit ist die Diagnose SIRS nur eingeschränkt hilfreich kritisch kranke Patienten zu erkennen (*Pittet et al.* 1995). *Rangel-Frausto et al.* untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie auf je drei Intensiv- und Normalstationen die Epidemiologie der vier Schweregrade gemäss ACCP/SCCM-Klassifikation. Sie stellten fest, dass von 3700 untersuchten Patienten 68% die Kriterien eines SIRS erfüllten (*Rangel-Frausto et al.* 1995). *Pittet et al.* schlossen nur Patienten der Intensivstation in ihre Untersuchung ein und kamen zu dem Ergebnis, dass 93% der Patienten die Kriterien eines SIRS erfüllten (*Pittet et al.* 1995).

Diese Beobachtungen konnten in unsere Studie bestätigt werden, wobei 98% der 323 untersuchten Patienten an wenigstens zwei aufeinanderfolgenden Tagen mindestens die Kriterien der ACCP/SCCM-Klassifizierung für die Diagnose eines SIRS erfüllten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt die Ursache dafür, dass eine grosse Anzahl von Patienten die Kriterien erfüllt, in der Definition dieser Kriterien. Da die Grenzwerte der jeweiligen Parameter, welche die Trennung zwischen SIRS-Kriterium „erfüllt“ oder „nicht-erfüllt“ definieren, dicht bei den jeweiligen Normbereichen liegen, werden die SIRS-Kriterien bereits durch geringe Einflüsse erfüllt. Dies gilt im besonderen Masse für kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen. Bei der Klassifizierung kommt erschwerend hinzu, dass die zu erhebenden Parameter leicht durch externe Einflüsse zu beeinflussen sind oder sogar von diesen vorgegeben werden. Zum Beispiel können Kühlung des Patienten (Wadenwickel, Dialyse) oder medikamentöse Intervention bei Hyperthermie die Körpertemperatur verändern. Bei kardiochirurgischen Patienten, die postoperativ nahezu immer einen temporären Schrittmacher bekommen, ist der Parameter Herzfrequenz nur eingeschränkt verwertbar.

Als Ursache für die geringe Anzahl von Patienten mit schwerer Sepsis könnten zwei Dinge in Frage kommen. Zum einen könnte die ACCP/SCCM-Definition der schweren Sepsis selbst die geringe Zahl von Patienten in dieser Gruppe erklären, da nur sehr wenige Patienten mit Organversagen keine hämodynamischen Komplikationen zeigten und keine Kreislaufstabilisierung durch Katecholamine benötigten. Zum anderen könnte die Auswahl der Patiententage für die Auswertung einen Einfluss gehabt haben. Jeder Patient wurde der Kategorie mit dem jeweils höchsten Krankheitsschweregrad zugeordnet, deren ACCP/SCCM-Kriterien er an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfüllte. Viele Patienten mit einem septischen Schock erfüllten aber bereits zuvor die Kriterien der schweren Sepsis. Diese Tage gingen definitionsgemäss nicht in die Auswertung ein.

Bezüglich der Mortalität in den verschiedenen Schweregraden der ACCP/SCCM-Klassifikation stimmen die von uns beobachteten Ziffern mit den Ergebnissen verschiedener Publikationen überein. Die Mortalität der Gruppe „SIRS“ betrug 7%, die der Gruppe „Sepsis“ 10% und die Mortalität der Gruppe „septischer Schock“ betrug 61%. In der oben erwähnten Studie von *Rangel-Frausto et al.* wurde eine Mortalitätsrate von 7% bei Patienten mit SIRS, 16% bei Patienten mit Sepsis, 20% bei Patienten mit einer schweren Sepsis und 46% bei Patienten mit einem septischen Schock beobachtet (Rangel-Frausto et al. 1995). Bei der italienischen Multicenterstudie von *Salvo et al.* lagen die Mortalitätsraten höher: SIRS 26,5%, Sepsis 36%, schwere Sepsis 52%, septischer Schock 81,8% (Salvo et al. 1995).

7.2 Zweite Fragestellung

Die zweite Fragestellung sollte klären, in wie weit die AT III- bzw. Protein C-Aktivität mit dem Ausmass der, anhand des Maximum SOFA-Score evaluierten, Organdysfunktionen korreliert. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass dieser Score gut mit der Mortalität korreliert und eine tägliche Bestimmung die Erfassung von Organdysfunktionen während des Krankheitsverlaufes ermöglicht (Moreno et al. 1999). Andere Scoring-Systeme, wie zum Beispiel der APACHE II- Score, evaluieren den Krankheitsschweregrad nur während den ersten 24 Stunden nach Beobachtungsbeginn und eine später auftretende Organdysfunktion wird nicht erfasst. Unsere Untersuchungen zeigten, dass die Protein C- bzw. AT III-Aktivität mit zunehmender Organdysfunktion abnimmt. Bis auf die mediane Protein C-Aktivität der Gruppe mit einem Maximum SOFA-Score zwischen 1-6 Punkten, lag die mediane Protein C bzw. AT III-Aktivität aller weiteren Gruppen unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches. Da nicht davon ausgegangen werden konnte, dass die erniedrigte

Protein C- bzw. AT III-Aktivität an dem selben Tag wie die schwerste Organdysfunktion vorlag, wurde die niedrigste Protein C- bzw. AT III-Aktivität des gesamten Beobachtungszeitraumes mit dem Maximum SOFA-Score in Beziehung gesetzt. Die Verwendung eines Score, der mehrere Organsysteme evaluiert und sich aus mehreren Teilen zusammensetzt, beinhaltet jedoch das Risiko, dass derselbe Maximum SOFA-Score zweier Patienten eine unterschiedliche klinische Ausprägung der Organdysfunktionen beschreibt. Zum Beispiel kann es sein, dass ein Maximum SOFA-Score von 4 gleichzeitig ein schweres Nierenversagen, ein moderates Versagen zweier Organsysteme oder eine milde Dysfunktion von vier unterschiedlichen Organsystemen beschreibt. Dies muss bei Betrachtung der Ergebnisse beachtet werden.

Bis jetzt liegt keine Studie vor, die den Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score und der Protein C- bzw. AT III-Aktivität beschrieben hat. Mehrere Studien erwähnten allerdings eine negative Korrelation zwischen dem Grad einer Organdysfunktion und der Protein C- bzw. AT III-Aktivität, ohne diese indes zu spezifizieren (Hesseltvik et al. 1989; Wilson et al. 1996; Mesters et al. 2000; Opal 2001). Im Rahmen der PROWESS-Studie wurden die Patienten der Placebogruppe (n = 840) anhand ihres APACHE II-Score in vier Gruppen [1.Quartil (3-19 Punkte), 2.Quartil (20-24 Punkte), 3.Quartil (25-29 Punkte), 4.Quartil (30-53 Punkte)] eingeteilt und die Protein C- bzw. AT III-Aktivität der Patienten in den unterschiedlichen Gruppen verglichen. *Kinasewitz et al.* stellten dabei fest, dass die am ersten Studientag gemessene Protein C- und AT III-Aktivität schwach invers mit dem APACHE II-Score korrelierte [Median: Protein C-Aktivität: 1.Quartil 52%; 2.Quartil 48%; 3.Quartil 50%; 4.Quartil 42%. AT III-Aktivität: 1.Quartil 62%; 2.Quartil 59%; 3.Quartil 60%; 4.Quartil 55%]. Dass es nur eine schwache Korrelation gab, könnte laut *Kinasewitz et al.* zum einen an der grossen Streubreite der Protein C- bzw. AT III-Aktivität, und zum anderen an dem grossen Einfluss liegen, den das Alter und vorhandene chronische Erkrankungen auf den APACHE II- Score, nicht jedoch auf die Protein C- bzw. AT III-Aktivität haben. Zu erkennen ist jedoch, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Protein C- und AT III-Aktivität abnimmt (*Kinasewitz et al.* 2004). Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte die Protein C-Spiegel bei 111 Patienten mit Sepsis, die entweder eine oder mindestens zwei Organdysfunktionen hatten und kamen zu einem anderen Ergebnis. Sie stellten fest, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gab und Patienten unabhängig von dem Ausmass der Organdysfunktionen denselben Protein C-Spiegel hatten. (PC-Aktivität, 1 Organversagen 0,53 IU/ml vs. ≥ 2 Organversagen 0,50 IU/ml) (*Gosselin et al.* 2003).

7.3 Dritte Fragestellung

In der dritten Fragestellung wurde untersucht, ob der Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität durch einen gesteigerten Umsatz der Proteine im Rahmen einer Gerinnungsstörung bedingt ist. Weiterhin wurde untersucht ob die Protein C- bzw. AT III-Aktivität unabhängig davon mit dem Plasma-Albuminspiegel korreliert. Bei Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass ein Grossteil der Patienten am Tag der niedrigsten AT III- bzw. Protein C-Aktivität einen Albuminspiegel von ≤ 24 g/l hatte. Patienten mit einer Gerinnungsstörung hatten bei gleichem Albuminspiegel eine niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Dieser Unterschied war bei Patienten mit einem Albuminspiegel ≤ 24 g/l sowohl für die AT III-, als auch für die Protein C-Aktivität hochsignifikant. Bei Patienten ohne Gerinnungsstörung und mit einem Albuminspiegel ≥ 24 g/l hingegen lag die Protein C-Aktivität im Normalwertebereich. Patienten innerhalb einer ACCP/SCCM-Kategorie mit gleichem Albuminspiegel hatten bei gleichzeitigem Bestehen einer Gerinnungsstörung eine niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität als Patienten ohne Gerinnungsstörung. Die niedrigste Protein C- und AT III-Aktivität trat bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock, einer Gerinnungsstörung und einem Albuminspiegel ≤ 24 g/l auf.

Asakura et al. kamen bei derselben Fragestellung zu einem anderen Ergebnis. Auch sie stellten bei ihrer Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis fest, dass die Patienten mit einer Gerinnungsstörung ($n = 68$) eine signifikant niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität hatten als Patienten ohne Gerinnungsstörung ($n = 71$) [Mittelwert: PC 48% vs. 58%; AT III 63% vs. 80% ($p < 0,001$)]. Als Sie die Patienten jedoch anhand ihrer Albuminspiegel kategorisierten, konnten sie zwischen den Patienten mit und ohne Gerinnungsstörung innerhalb einer Kategorie keinen Unterschied der Protein C- bzw. AT III-Aktivität feststellen. Bei einer durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich ausserdem, dass das Vorhandensein einer Gerinnungsstörung nicht mit einer erniedrigten Protein C- bzw. AT III-Aktivität assoziiert war. Darüber hinaus deuteten sie darauf hin, es sei bisher in keiner Studie bewiesen worden, dass der Abfall der AT III- und Protein C-Aktivität ganz oder teilweise durch eine Gerinnungsstörung verursacht wird. Bei der durchgeführten Multivarianzanalyse stellten sie jedoch fest, dass die AT III- und Protein C-Aktivität signifikant mit dem Plasma-Albuminspiegel korrelierte (Asakura et al. 2001).

Die von uns gemachten Beobachtungen deuten darauf hin, dass der möglicherweise im Rahmen einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung erhöhte Protein C- und AT III- Umsatz für den Abfall der Aktivität mitverantwortlich sein könnte. Sowohl die von *Asakura et al.*, als auch die von uns durchgeführte Studie konnten darüber hinaus zeigen, dass die Protein C- und AT III-Aktivität mit dem Plasma-Albuminspiegel assoziiert ist.

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Sepsis der Plasma-Albuminspiegel abfällt (Dhainaut et al. 2001). Der Plasma-Albuminspiegel ist das Ergebnis von drei parallel ablaufenden physiologischen Prozessen: Synthese, Verteilung und Abbau von Albumin. Für den Abfall bei Sepsis wird zum einen eine verminderte Synthese in der Leber und zum anderen der Verlust von Albumin durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität verantwortlich gemacht (Plessier et al. 2003). Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Abfall des Albuminspiegels in der frühen Phase der Sepsis hauptsächlich durch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität bedingt ist. So konnten *Margarson und Soni* bei gesunden Personen vier Stunden nach Infusion von 200ml 20%-Albumin noch 79% des zuvor infundierten Albumins im Intravasalraum nachweisen, bei Patienten mit septischem Schock dagegen nur noch 68,5% (*Margarson und Soni* 2004). In der späten Phase der Sepsis ist die Hypoalbuminämie eher auf eine verminderte Synthese zurückzuführen (Ruot et al. 2002). Gründe hierfür könnten einerseits die im Rahmen einer Infektion gesteigerte Gen-Transkription der Akute-Phase-Proteine und konsekutiv verminderte mRNA-Transkription der sogenannten „negativen Akute-Phase-Proteine“, wie Albumin, Properdin und HDL, sein (Dhainaut et al. 2001). *Heuer et al.* konnten beobachten, dass die mRNA für Protein C in Leberbiopsien von Ratten mit Sepsis signifikant erniedrigt war und dass die Menge an mRNA mit dem Protein C-Plasmaspiegel korrelierte (*Heuer et al.* 2004). Andererseits kann es, vor allem in der frühen Phase der Sepsis oder im Rahmen eines Schocks, zu einer Hypoperfusion der Leber mit nachfolgender Funktionsstörung kommen. Neben dieser primären Leberschädigung tritt im Rahmen einer Sepsis auch eine sekundäre Leberdysfunktion, die ischämische Hepatitis, auf. Diese wird durch intrahepatische Entzündungsherde verursacht, die während der Entgiftung und dem Abbau bakterieller Produkte durch Kupffer-Zellen entstehen (Dhainaut et al. 2001).

Protein C und AT III gehören wie Albumin zu den „negativen Akute-Phase-Proteinen“, die in der Leber synthetisiert werden und aufgrund ihres Molekulargewichtes (Protein C 63 kDa, AT III 58 kD) im Rahmen einer erhöhten Kapillarpermeabilität aus dem Gefäßsystem austreten können. Möglicherweise kommen deshalb für den Abfall der Plasmaspiegel von Protein C, AT III und Albumin ähnliche Pathomechanismen in Betracht, welche auch die von *Asakura et al.* und uns beobachtete Korrelation zwischen der Protein C- bzw. AT III-Aktivität

und dem Plasma-Albuminspiegel erklären könnten. In der von uns durchgeführten Studie wurde für die Auswertung der Albuminspiegel am Tag der niedrigsten Protein C- bzw. AT III-Aktivität herangezogen. In den Betrachtungen wurde jedoch nicht der Zeitpunkt berücksichtigt, an dem der insgesamt niedrigste Albuminspiegel auftrat. Damit kann weder der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Abfall des Albuminspiegels und dem Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität beurteilt werden, noch kann eine Aussage über die Beziehung zum Krankheitsverlauf gemacht werden. Es ist unklar, in welcher Phase der Albuminspiegel gemessen wurde - in der frühen, vom Kapillarleck beeinflussten Phase der Sepsis, oder in der späten Phase der Sepsis, in der die verminderte Albuminsynthese die gewichtigere Rolle spielt. Bei diesen Überlegungen müssen ausserdem die unterschiedlichen Halbwertszeiten von Protein C (ca. 7-9 Stunden), AT III (ca. 55 Stunden) und Albumin (ca. 16-19 Tage) beachtet werden. Die genannten Halbwertszeiten beziehen sich jedoch auf gesunde Personen, so dass es auch hier zu Verzerrungen kommen kann. *Lignell et al.* beobachteten zum Beispiel bei einem Patienten mit septischem Schock, dass sich bei schwacher Aktivierung des Gerinnungssystems die Halbwertszeit für Protein C auf 19 Stunden, bei starker Aktivierung des Gerinnungssystem auf 32 Stunden verlängerte (*Lignell et al. 2003*).

Mesters et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine verminderte Synthese nicht die einzige Ursache für die erniedrigte Protein C-Aktivität sein kann. So konnten sie bei ihren Patienten nach Substitution von Fresh-Frozen Plasma eine circa 12-24 Stunden anhaltende erhöhte Protein C-Aktivität beobachten. Anschliessend kam es zu einem erneuten Abfall der Protein C-Aktivität auf dieselben Werte wie vor Substitution. Sie sahen den Grund für den erneuten Abfall in einem schnellen Verbrauch von Protein C im Rahmen einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung (*Mesters et al. 2000*). Stimmt diese Theorie, müsste man folglich bei erhaltener Aktivierungsfähigkeit von Protein C im Blut der Patienten erhöhte aPC-Spiegel nachweisen können. Bei gesunden Personen korreliert das zirkulierende Protein C gut mit dem aPC-Spiegel (*Yan und Dhainaut 2001*). Da jedoch die Bestimmung des aPC-Spiegel technisch aufwendig ist und bis vor kurzem keine kommerziellen Tests verfügbar waren, gibt es nur wenige Studien welche den aPC-Spiegel bei Patienten mit Sepsis untersucht haben.

Mesters et al. stellten fest, dass der aPC-Spiegel bei allen Patienten während des 72 stündigen Beobachtungszeitraumes, abgesehen von einem kurzen Anstieg 12 und 18 Stunden nach Fieberbeginn bei den Patienten mit septischem Schock, nur knapp über der unteren Grenze des Normalwertebereiches verlief (*Mesters et al. 2000*). Auch in Phase 2 der PROWESS-Studie wurde bei einem Teil der Patienten der aPC-Spiegel bestimmt. 80% der untersuchten

Patienten hatten einen aPC-Spiegel, der im Normalwertebereich lag ($<1-3$ ng/ml), bei 20% der Patienten waren die Werte leicht erhöht ($<5-20$ ng/ml) (Yan und Dhainaut 2001). Die Ursache für den ausbleibenden bzw. geringen Anstieg des aPC sahen *Mesters et al.* in den, bei Sepsis vermehrt vorkommenden, endogenen Serpinen. Diese Serpine, wie zum Beispiel das Akute-Phase-Protein α_1 -Antitrypsin, inaktivieren aPC und bauen es ab. Yan und Dhainaut dagegen sehen den Grund für den ausbleibenden Anstieg von aPC in der verminderten Thrombomodulin-Expression und der damit einhergehenden verminderten Aktivierungsfähigkeit des Zymogens. *Mesters et al.* halten dagegen, dass das im Rahmen einer gesteigerten Gerinnung vermehrt vorhandene Thrombin diese verminderte Expression kompensieren würde. *Levi und ten Cate* vermuteten, dass die bei Sepsis vermehrt vorkommende Neutrophilen-Elastase gesteigert Protein C und AT III abbaut und somit für den Aktivitätsabfall verantwortlich ist (Levi und ten Cate 1999). Dies widerspricht jedoch der von *Mesters et al.* gemachten Beobachtung, dass auch Patienten mit Neutropenie, und somit geringen Mengen Neutrophilen-Elastase, einen Abfall der AT III-Aktivität hatten (Mesters et al. 1996).

Liaw dagegen fand bei Ihrer Untersuchung von 32 Patienten mit schwerer Sepsis heraus, dass diese, neben einem erniedrigten Protein C-Spiegel [Mittelwert (Streubreite) 0,48 IU/ml (0,15-0,97) vs. 0,86 IU/ml (0,64-1,12)], erhöhte aPC-Spiegel hatten [Mittelwert (Streubreite) 4,36 ng/ml (0,71-9,21) vs. 1,18 ng/ml (0,25-1,76) $p=0.002$]. Ausserdem bestimmte sie mit dem „Prothrombin Activation Peptide Fragment 1 + 2“ einen Marker, der das Ausmass einer Thrombinaktivierung widerspiegelt. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit schwerer Sepsis signifikant höhere Spiegel hatten als gesunde Personen. Weiterhin stellte sie fest, dass es zwei Gruppen von Patienten gab. Die erste Gruppe hatte sowohl erhöhte aPC-Spiegel als auch erhöhte „Prothrombin Activation Peptide Fragment 1 + 2“-Spiegel. Die zweite Gruppe hatte trotz erhöhter „Prothrombin Activation Peptide Fragment 1 + 2“-Spiegel niedrige aPC-Spiegel. Dies deutet darauf hin, dass es bei den Patienten der zweiten Gruppe, trotz gesteigerter Thrombinaktivierung, zu einer verminderten Aktivierung von Protein C kam. Diese Untersuchungen zeigten zum ersten Mal, dass bei einem Teil der Patienten mit schwerer Sepsis der Aktivierungsweg für Protein C gestört sein könnte. Ausserdem konnte Liaw zeigen, dass die aPC-Spiegel überlebender Patienten signifikant höher waren als die Spiegel verstorbener Patienten (Mittelwert 4,74 ng/ml \pm 2,21 vs. 3,44 ng/ml \pm 1,53; $p=0,039$) (Liaw 2004).

Einen anderen Ansatz verfolgten *Marlar et al.*. Sie untersuchten bei Patienten mit DIC das Verhältnis der Protein C-Aktivität und des Protein C-Antigen-Spiegels. Dabei stellten sie fest, dass die Protein C-Aktivität, obwohl der Protein C-Antigen-Spiegel nur gering erniedrigt war, weit unter der unteren Grenze des Normalwertebereiches lag. Als Ursache vermuteten sie, dass Protein C mit einem Plasma-Inhibitor einen Komplex bildet und somit inaktiviert wird (*Marlar et al.* 1985). Nachfolgende Studien mit derselben Fragestellung konnten diese Theorie jedoch nicht bestätigen (*Fourrier et al.* 1990; *Fourrier et al.* 1992; *Leclerc et al.* 1992).

Warum es in der von uns durchgeführten Studie bei einem Grossteil der Patienten mit SIRS zu einem Abfall der Protein C- und AT III-Aktivität kam ist unklar. Möglicherweise ist dies die Folge einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, welche bei 50% der Patienten mit SIRS durchgeführt wurde. Gerade Operationen am Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine können postoperativ eine systemische Entzündungsreaktion des Organismus auslösen. Der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine sowie Kardioplegie und Ischämie-Reperfusions-Phänomene initiieren komplexe immunologische Reaktionen und eine Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems (*Song et al.* 1997 ; *Gaudino et al.* 2002; *Hirai* 2003, *Kilger* 2003).

Ranucci et al. untersuchten die AT III-Aktivität bei 647 Patienten, die sich einer Koronar-Bypass-Operation unterzogen. Dabei stellten sie fest, dass die AT III-Aktivität postoperativ bei Aufnahme auf die ITS signifikant niedriger war als präoperativ (AT III-Aktivität $102 \% \pm 11$ vs. $69\% \pm 14$). Eine postoperativ niedrige AT III-Aktivität war mit einem längeren ITS-Aufenthalt und einer höheren Inzidenz neurologischer und thromboembolischer Komplikationen assoziiert. Die Hauptursache für die erniedrigte AT III-Aktivität sehen *Ranucci et al.* in einem kontinuierlichen Verbrauch von AT III, der durch eine gesteigerte Thrombinbildung während einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verursacht wird. Angesichts der relativ konstanten AT III-Produktion in der Leber kann dieser schnelle Abfall nicht sofort kompensiert werden und es kommt erst nach 2-3 Tagen zu einer spontanen Erholung der Aktivität (*Ranucci et al.* 2005). Bislang gibt es jedoch keine Studie, die das Ausmass der Aktivitätsänderung von Protein C bei Patienten nach einer Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht hat.

7.4 Methodische Diskussion

1. Datendokumentation

Wie bei allen Erhebungsstudien gab es Fehlermöglichkeiten, die trotz optimaler Vorbereitung und Vorsichtsmassnahmen nicht zu vermeiden waren. Dazu gehörten Fehler seitens der Datenerhebung und Dokumentation:

- (1) *Dokumentationsfehler* ermittelter Daten des medizinischen Personals im COPRA.
- (2) *Interpretationsfehler*: Unterschiedliche Interpretation ermittelter Messwerte durch das Pflegepersonal oder durch die Datenerhebenden (Erkennen oder Nicht-Erkennen offensichtlicher Messfehler, zum Beispiel „herausgerutschte“ Temperaturmesssonden; Nicht-Dokumentation kurzzeitiger Ereignisse). Um diese Fehler möglichst gering zu halten, wurden sämtliche Daten lediglich von drei Personen erhoben, die vor Studienbeginn über einen Zeitraum von zwei Monaten auf Zusammenarbeit und Anwendung einheitlicher Richtlinien geschult wurden.
- (3) *Fehler des Labors* bei Bestimmung und Dokumentation gemessener Parameterwerte.
- (4) *Iatrogene Beeinflussung der Messwerte* (z.B. Stress-Momente des Patienten mit der Folge von Tachykardie, Tachypnoe etc.). Ausserdem kann es durch Gabe von *Fresh Frozen Plasma* und *PPSB*-Präparaten zu einem Anstieg der Protein C- und AT III-Aktivität im Patientenblut kommen.
- (5) *Eingabefehler* am Computer innerhalb physiologischer Bereiche (z.B. Temperatur 39°C statt 37°C). Eingabefehler „offensichtlicher“ Art wurden durch Sicherheits-Programme und sogenannte „Formatmasken“ erkannt (z.B. Herzfrequenz 1000/min statt 100/min).
- (6) *Fehler* bei der Übertragung der Daten vom Erhebungsbogen in den Computer. Diese Fehlerquelle hätte über direkte Eingabe der Daten in einen Computer ausgeschlossen werden können. Die logistischen Möglichkeiten dafür waren aber zu diesem Zeitpunkt nicht gegeben.
- (7) *Fehlende Parameter*: Da die meisten Patienten nicht um 6:00 Uhr auf die Intensivstation aufgenommen wurden, ist der Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und 6:00 Uhr des Folgetages analysiert worden. Somit variiert die Länge des ersten Erhebungstages je nach Aufnahmezeit, zwischen 22 und 6 Stunden. Ausserdem konnte, aufgrund der täglich nur einmalig stattfindenden Probenentnahme, bei Patienten die nach 6:30 Uhr auf die Intensivstation aufgenommen wurden die Protein C-Werte für diesen Tag nicht bestimmt werden.

2. Auswertung

a) Auswahl der Patiententage:

Bei der Auswertung wurde jeder Patient der Kategorie mit dem jeweils höchsten Krankheits-schweregrad zugeordnet, deren ACCP/SCCM-Kriterien er an mindestens zwei aufeinander-folgenden Tagen erfüllte. Durch diese Vorgehensweise wurde unserer Meinung nach die Wahrscheinlichkeit grösser, dass ein Patient korrekterweise dieser Gruppe zugeordnet wurde. Andererseits wurden somit Patienten, die nur an dem Tag, an dem sie verstarben die Kriterien für die nächst höhere Kategorie erfüllten, der falschen, niedrigeren Kategorie zugeordnet wurden.

Bei den Auswertungen 6.2.1.1 und 6.2.1.2 wurde von jedem Patienten die niedrigste Protein C- bzw. AT III-Aktivität an den Tagen mit der schwersten Ausprägung der Inflammation nach ACCP/SCCM-Klassifikation ermittelt. Die Tatsache, dass bei allen Patienten somit unterschiedliche Behandlungstage ausgewertet wurden, lässt eine Aussage, wie sich die Parameter im Krankheitsverlauf verhalten nicht zu. Dieses Vorgehen muss bei Vergleichen mit anderen Studien beachtet werden, da diese häufig ihre Auswertung nur auf den ersten Beobachtungstag stützen. Die statistische Forderung, dass für die Auswertungen kein Patient überproportional stark vertreten sein darf wurde dadurch garantiert, dass von allen Patienten jeweils nur der Parameter eines Krankheitsstages in die Auswertung eingebracht wurde.

b) Klassifizierung der Patienten anhand der ACCP/SCCM-Kriterien

Wie in der Einleitung bereits dargelegt, ist es schwer Sepsis von anderen nicht infektiösen generalisierten Entzündungsreaktionen zu unterscheiden. Deswegen empfehlen die Richt-linien der Konsensus-Konferenz des ACCP/SCCM und der European Society of Intensive Care Medicine von einer Sepsis auszugehen, wenn eine Infektion klinisch gesichert ist bzw. nach operativen oder invasiven Massnahmen als wahrscheinlich angenommen werden kann. Ein mikrobiologischer Nachweis wird nicht vorausgesetzt. Es lag also im Ermessen des Datenerhebenden, ob bei einem Patienten eine relevante Infektion vorlag oder nicht. Trotz einheitlicher Schulung der Datenerhebenden muss davon ausgegangen werden, dass es sowohl bei der Bewertung des einzelnen, als auch zwischen den datenerhebenden Personen, Inkonsistenzen bei der Klassifizierung gemäss ACCP/SCCM-Klassifikation gab.

c) Festlegung des Gerinnungsscores und der Grenzwerte für die Albuminspiegel-Gruppen

Wie unter 5.4.3 beschrieben, ist der hier verwendete Gerinnungsscore eine modifizierte Version des ISTH-Score zur Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Dabei wurde das Kriterium „erhöhte Fibrinspaltprodukte“ durch das Kriterium „Abfall der Thrombozyten um >30% innerhalb 24 Stunden“ ersetzt. Dieser „modifizierte“ ISTH-Score ist bisher nicht validiert. Deswegen hat die in dieser Studie gemachte Aussage „Gerinnungsstörung“ einen rein beschreibenden Charakter.

Diese Modifizierung wurde primär aus rein logistischen Gründen vorgenommen. Zudem vertreten einige Autoren die Meinung, das Kriterium „erhöhte Fibrinspaltprodukte“ sei zur Diagnose einer DIC ungeeignet, da Fibrinspaltprodukte bei einer Vielzahl pathologischer Zustände erhöht sind und somit eine geringe Spezifität haben. Ausserdem ist das Kriterium „erhöhte Fibrinspaltprodukte“ des ISTH-Score an sich sehr unspezifisch, da es nur zwischen nicht erhöhten-, moderat erhöhten- und stark erhöhten- Fibrinspaltprodukten unterscheidet, ohne jedoch genaue Grenzwerte anzugeben. Auf der anderen Seite wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen einem schnellen Abfall der Thrombozyten und dem Ausmass der Gerinnungsstörung bzw. dem Krankheitsschweregrad eines Patienten beobachtet (Vanderschueren et al. 2000; Strauss et al. 2002). *Strauss et al.* konnten beobachten, dass ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% während des Aufenthaltes auf einer internistischen Intensivstation, unabhängig von der Ausgangsthrombozytenzahl, mit einer höheren Mortalität assoziiert war. So hatten Patienten, die nicht überlebten einen signifikant höheren Thrombozytenabfall als überlebende Patienten (27% vs. 54%) (Strauss et al. 2002). Bei Betrachtung dieser Studien muss jedoch beachtet werden, dass der Thrombozytenabfall bei Patienten einer internistischen Intensivstation weit geringer sein kann als bei Patienten einer chirurgischen Intensivstation. Neben dem gesteigerten Verbrauch kann es auch im Zuge der Thromboseprophylaxe mit Heparin zu einem Abfall der Thrombozyten kommen. *Nijsten et al.* fanden heraus, dass es bei 10-30% der Intensivpatienten, die Heparin zur Thromboseprophylaxe bekommen, zu einem frühen, meist milden Abfall der Thrombozyten kommt, der unabhängig von einer Gerinnungsstörung auftritt (Nijsten et al. 2000).

Bei Kategorisierung der drei Albumin-Gruppen entschieden wir uns für die bereits von *Asakura et al.* verwendeten Grenzwerte um einen Vergleich der beiden Studien zu ermöglichen.

8. Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt erstmals umfassend, wie sich die Protein C- bzw. AT III-Aktivität bei Patienten der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien verhält. Sowohl Patienten mit einer schweren Sepsis, als auch Patienten mit einem septischen Schock haben eine erniedrigte Protein C- und AT III-Aktivität. Darüber hinaus weisen jedoch auch nahezu alle Patienten der anderen ACCP/SCCM-Kategorien einen Protein C- bzw. AT III-Mangel auf, wobei zwischen Patienten ohne Zeichen einer Inflammation, Patienten mit SIRS und Patienten mit Sepsis kein wesentlicher Unterschied besteht. Patienten mit schwerer Sepsis haben eine geringere Protein C- und AT III-Aktivität als Patienten der Gruppen „Kein SIRS“, „SIRS“ und „Sepsis“, jedoch geht die schwerste Krankheitsausprägung „septischer Schock“ mit der insgesamt niedrigsten Protein C- bzw. AT III-Aktivität einher. Eine negative Korrelation ist zwischen dem Ausmass von Organdysfunktionen und der Protein C- bzw. AT III-Aktivität nachweisbar. Die statistische Überprüfung dieser Ergebnisse brachte erhebliche Überschneidungen zwischen den Wertebereichen der minimalen Protein C bzw. AT III-Aktivität von Patienten mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock und den Maximum SOFA-Score Kategorien hervor. Bei Testung der diagnostischen Güte zur Differenzierung der unterschiedlichen ACCP/SCCM-Kategorien zeigte sich, dass beide Parameter nur schlecht zwischen den Schweregraden unterscheiden können.

Ob der Abfall von Protein C- und AT III bei kritisch kranken Patienten durch einen erhöhten Verbrauch infolge einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung bedingt ist, durch eine im Rahmen der generalisierten Entzündungsreaktion verminderte Synthese oder aber durch einen Verlust in den interstitiellen Raum über ein Kapillarleck bleibt weiterhin unklar. Da in unserer Studie Patienten mit einer Gerinnungsstörung eine niedrigere Protein C- und AT III-Aktivität aufwiesen als Patienten ohne Gerinnungsstörung und zudem die Protein C- und AT III-Aktivität mit dem Plasma-Albuminspiegel korreliert, ist anzunehmen, dass sowohl die Gerinnungsstörung, als auch Vorgänge die den Albuminspiegel beeinflussen (Leberinsuffizienz und Kapillarleck) eine mögliche Rolle beim Abfall der Protein C- bzw. AT III-Aktivität spielen können. Zusammenfassend sind wir aufgrund dieser Ergebnisse der Meinung, dass die Bestimmung der Protein C- oder der AT III-Aktivität zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von generalisierten Entzündungsreaktionen bei kritisch kranken Patienten nicht geeignet ist. Zudem steht mit Procalcitonin ein Parameter zur Verfügung, der besser für diese Aufgabe geeignet ist.

9. Literaturverzeichnis

1. Abraham E. 2000. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:401-404.
2. Aird WC. 2001. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 29:S28-S34.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310.
4. Angus DC, Wax RS. 2001. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 29:S109-S116.
5. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Ito T, Saito M, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Takami A, Yoshida T, Suga Y, Miyamoto K, Nakao S. 2001. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 67:170-175.
6. Axelsson F. 1995a. Antithrombin Product Monograph, Chromogenix Schweden. 1-27.
7. Axelsson F. 1995b. Protein C Product Monograph, Chromogenix Schweden. 2-26.
8. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, Carugo D, Palareti G, Legnani C, Ridolfi L, Rossi R, D'Angelo A, Crippa L, Giudici D, Gallioli G, Wolfler A, Calori G. 1998. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 24:336-342.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, Jr. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709.
10. Blanco A, Guisasola JA, Solis P, Bachiller R, Gonzalez H. 1990. Fibrinogen in meningococcal sepsis. Correlation with antithrombin III and protein C. *Acta Paediatr Scand* 79:73-76.
11. Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. 1985. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res* 39:81-89.
12. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. 2000. Changes of the hemostatic network in critically ill patients-is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 28:445-450.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655.
14. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, Ovstebo R, Abildgaard U, Kierulf P. 1989. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinogen in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 55:459-470.

15. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. 1995. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274:968-974.
16. Brunkhorst FM, Karzai W, Reinhart K. 2002. [Diagnostic approach to sepsis - state of the art]. *Zentralbl Chir* 127:165-173.
17. Buller HR, ten Cate JW. 1989. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 87:44S-48S.
18. Chen S, Wei, IL, Sang Y, Tang F. 2004. ICU nurses' knowledge of, and attitudes towards, the APACHE II scoring system. *Journal of Clinical nursing* 13:287-296.
19. Corrigan JJ, Jr., Ray WL, May N. 1968. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med* 279:851-856.
20. Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M. 1997. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 25:405-412.
21. Dempfle CE. 2004. Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost* 91:213-224.
22. DePalo Vera, Kessler Craig, Opal S. 2001. Success or Failure in Phase III Sepsis Trials: Comparisons between the Drotrecogin Alfa(Activated) and Antithrombin III Clinical Trials. *Advances in Sepsis* 1[4]:114-124.
23. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. 2001. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 29:S42-S47.
24. Dhainaut JF, Shorr A, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. 2005. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 33:341-348
25. Dolan G, Neal K, Cooper P, Brown P, Preston FE. 1994. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol.* 86[4]:798-803.
26. Dunzendorfer S, Kaneider N, Rabensteiner A, Meierhofer C, Reinisch C, Romisch J, Wiedermann CJ. 2001. Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III. *Blood* 97:1079-1085.
27. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO , Schuster HP, Matthias FR, Fourrier F, Heinrichs H, Delves U. 1998. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 24:663-672.
28. Esmon CT. 1995. Inflammation and thrombosis: the impact of inflammation on the protein C anticoagulant pathway. *Haematologica* 80:49-56.
29. Esmon CT. 1999. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 12:343-359.
30. Esmon CT. 2000. The protein C pathway. *Crit Care Med* 28:S44-S48.

31. Esmon CT. 2001. The normal role of Activated Protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care* 5:S7-12.
32. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. 1999a. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 84:254-259.
33. Esmon CT, Xu J, Gu JM, Qu D, Laszik Z, Ferrell G, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Taylor FB, Jr., Esmon NL. 1999b. Endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost* 82:251-258.
34. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. 1999. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 25:537-541.
35. Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, van Deventer SJ, ten Cate JW. 1995. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 73:15-20.
36. Fisher CJ, Jr., Yan SB. 2000. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 28:S49-S56.
37. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A, Mangalaboyi J. 1990. Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 16:121-124.
38. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. 1992. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 101:816-823.
39. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. 1993. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 104:882-888.
40. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Ishitani T, Kemmotsu O. 2001. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients. *Crit Care Med* 29:262-266.
41. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. 1988. CDC Definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* [16]:128-140.
42. Gaudino M, Nasso G, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Lacoviello L, Santarelli F, Lapenna E, Bruno P. 2002. Inflammatory and fibrinolytic activation after coronary artery bypass with extracorporeal circulation. *Ital Heart J.* 3[6 Suppl]:646-651.
43. Gosselin RC, Roach DM, King JH, Larkin EC, Alberston T, Owings J. 2003. Protein C levels in critically ill ICU patients: differences seen between patients with and without sepsis. *Thromb Haemost* 1[1 Suppl]:12-18
44. Grinnell BW, Hermann RB, Yan SB. 1994. Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide. *Glycobiology* 4:221-225.
45. Grinnell BW, Joyce D. 2001. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 29:S53-S60.

46. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF, Hop WC, Dekker I, Joosten KF, de Groot R, Hack CE. 1996. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 76:932-938.
47. Hesselvik JF, Blomback M, Brodin B, Maller R. 1989. Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis: relation to outcome. *Crit Care Med* 17:724-733.
48. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M. 1991. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost* 65:126-129.
49. Heuer JG, Sharma GR, Gerlitz B, Zhang T, Bailey DL et al. 2004. Evaluation of protein C and other biomarkers as predictors of mortality in a rat cecal ligation and puncture model of sepsis. *Crit Care Med* 32:1570-1578
50. Hidesaku A, Yasua O, Tomoe M, Minori K, Takako I, Masanori S, Eriko M, Masahide Y, Keji A. 2001. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Eur J Haematol* 67:170-175.
51. Hirai S. 2003. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 9[6]:365-370.
52. Hirose K, Okajima K, Taoka Y, Uchiba M, Tagami H, Nakano K, Utoh J, Okabe H, Kitamura N. 2000. Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann Surg* 232:272-280.
53. Hoffmann JN, Vollmar B, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. 2000. Antithrombin reduces leukocyte adhesion during chronic endotoxemia by modulation of the cyclooxygenase pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 279:C98-C107.
54. Hooper WC, Phillips DJ, Renshaw MA, Evatt BL, Benson JM. 1998. The up-regulation of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells by activated protein C. *J Immunol* 161:2567-2573.
55. Hotchkiss RS, Karl IE. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138-150.
56. Hubbard AR. 1988. Standardization of protein C in plasma: establishment of an international standard. *Thromb Haemost* 59:464-467.
57. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Sugiyama K, Sawada T, Kato H. 2005. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and the vascular endothelial damage markers. *Shock* 23:125-29.
58. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y. 1996. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 5:223-228.
59. Kilger E. 2003. Stress doses of hydrocortisone reduce severe Systemic Inflammatory Response Syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 31(4):1068-1074.
60. Kinasewitz G, Yan B, Basson B, Comp P, Russel J, Cariou A, Um S, Utterback BG, Laterre PF, Dhainaut JF. 2004. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care* 8:82-90.

61. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13 [10]:818-829.
62. Lamy M, Eisele B, Keinecke HO, Delvos U, Thijs LG. 1996. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomised, placebo-controlled, double blind multicenter trial. *Intensive Care Med.* 385-390.
63. Lane DA, Olds RJ, Thein SL. 1994. Antithrombin and its deficiency. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Toddenham EGD, editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone. p 655-670.
64. LaRosa SP, Opal S. 2002. Decreased protein C, protein S and AT III-Aktivität levels are predictive of poor outcome in gram-negative sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Critical Care* Vol 4 Suppl 1.
65. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A, Van d, V. 1992. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 18:202-205.
66. Levi M, ten Cate H, van der PT, van Deventer SJ. 1993. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 270:975-979.
67. Levi M, ten Cate H. 1999. Disseminated intravascular coagulation. *N.Engl.J Med* 341:586-592.
68. Liaw PCY, Ferrell G, Esmon CT. 2003. A monoclonal antibody against activated protein C allows rapid detection of activated protein C in plasma and reveals a calcium dependent epitope involved in factor Va inactivation. *J Thromb Haemost* 4:662-670.
69. Liaw PCY. 2004. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 32: S214-218
70. Lignell A, Siegbahn A, Stridsberg M, Pauksen K, Gedeberg R, Sjölin J. 2003. Low utilisation of unactivated protein C in a patient with meningococcal septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 47 (7): 897-900
71. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, Garcia-Avello A. 1993. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 103:1536-1542.
72. Mammen EF. 1998. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl A:17-24.
73. Manfredi R, Costigliola P, Ricchi E, Chiodo F. 1993. Sepsis-bacteraemia and other infections due to non-opportunistic bacterial pathogens in a consecutive series of 788 patients hospitalized for HIV infection. *Clin Ter* 143:279-290.
74. Margaron MP, Soni NC. 2004. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumine 20% in septic patients. *BJA* 92 (6):821-826
75. Marlar RA, Endres-Brooks J, Miller C. 1985. Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 66:59-63.
76. Marshall, John C. MD; Vincent, Jean-Louis MD, PhD; Fink, Mitchell P. MD; Cook, Deborah J. MD, MSc; Rubenfeld, Gordon MD, MPH; Foster, Debra BSc, RN; Fisher, Charles J. Jr.; Faist, Eugen MD; Reinhart, Konrad MD. 2003. Measures, markers, and mediators: Toward a

staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Critical Care Medicine*. 31(5):1560-1567

77. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl.J Med* 348:1546-1554.
78. Martinez MA, Pena JM, Fernandez A, Jimenez M, Juarez S, Madero R, Vazquez JJ. 1999. Time course and prognostic significance of hemostatic changes in sepsis: Relation to tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 27:1303-1308
79. Maruyama I. 1999. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 82:718-721.
80. Matthay MA, Lorraine BW. 2004. Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: Prognostic significance. *Critical Care Medicine* . 32[Suppl] S229-S232
81. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. 1999. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 3:45-50.
82. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. 1996. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 88:881-886.
83. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chao YB, Fernandez JA , Griffin JH, Hartman DL. 2000. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 28:2209-2216.
84. Miletich J, Sherman L, Broze G. 1987. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N.Engl.J.Med*. 317:991-996.
85. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. 2002. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28:1440-1446.
86. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. 1999. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 25:686-696.
87. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, Johno M , Nakagaki T, Okabe H, Takatsuki K. 1996. Activated protein C attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting activated leukocytes in rats. *Blood* 87:642-647.
88. Nijsten MWN, ten Duis H-J, Zijlstra JG, Porte RJ, Zwaveling JH, Paling JC. 2000. The H. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med*. 28[12]:3843-3846.
89. Oelschlager C, Romisch J, Staubitz A, Stauss H, Leithauser B, Tillmanns H, Holschermann H. 2002. Antithrombin III inhibits nuclear factor kappaB activation in human monocytes and vascular endothelial cells. *Blood* 99:4015-4020.
90. Opal SM. 2000a. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* 28:S77-S80.

91. Opal SM. 2000b. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 28:S34-S37.
92. Opal SM. 2001. Protein C levels in severe sepsis. *Chest* 120:699-701.
93. Opal SM, Cohen J. 1999. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 27:1608-1616.
94. Opal SM, Esmon CT. 2003. Bench-to-bedside review: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care* 7:23-28.
95. Perry DJ. 1994. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 8:37-55.
96. Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. 2002. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 30:1705-1711.
97. Philapitsch A, Schwarz HP. 1993. The effect of leukocyte elastase on protein C and activated protein C. *Thromb Haemost.* 9:724.
98. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP. 1995. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21:302-309.
99. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Durand F, Francque S, Bezeaud A, Chauvelot-Moachon L, Lebrech D, Vala DC, Moreau R. 2003. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver International* 23:440-448.
100. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. 1986. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:546-550.
101. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB, Jr. 1987. Purpura fulminans in meningococcemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 317:571-572.
102. Powars D, Larsen R, Johnson J, Hulbert T, Sun T, Patch MJ, Francis R, Chan L. 1993. Epidemic meningococcemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin Infect Dis* 17:254-261.
103. Rangel-Frausto S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. 1995. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123.
104. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. 2005. Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac patients. *Crit Care Med.* 33:355-360
105. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. 1997. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 10:444-465.
106. Reinhart K. 2001. Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anesthesiol* 67:675-682.
107. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. 1995. Treatment of purpura fulminans in meningococcemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 126:646-652.

108. Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, Barbui T, Gugliotta L, Cortellaro M, Dini E. 1984. Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* 63[4]:965-969.
109. Ruot B, Bechereau F, Bayle G, Breuille D, Obled C. 2002. The response of liver albumin synthesis to infection in rats varies with the phase of the inflammatory process. *Clinical Science* 102:107-114.
110. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E. 1995. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 21 Suppl 2:S244-S249.
111. Sandset PM, Roise O, Aasen AO, Abildgaard U. 1989. Extrinsic pathway inhibitor in postoperative/posttraumatic septicemia: increased levels in fatal cases. *Haemostasis* 19:189-195.
112. Schmidt-Supprian M, Murphy C, While B, Lawler M, Kapurniotu A, Voelter W, Smith O, Bernhagen J. 2000. Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes. *Eur Cytokine Netw* 11:407-413.
113. Schottmüller, H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten*. 10-10-1914.
114. Schuster HP. 1993. AT III-activity in septicemia with DIC. *Intensive Care Med* 19 Suppl 1:S16-S18.
115. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, Casey W. 1997. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 350:1590-1593.
116. Song W, LeClerc JL, Vincent JL. 1997. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 112:676-692.
117. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn GE. 2002. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*. 30[8]:1765-1771.
118. Tait RC, Walker ID, Islam SI, McCall F, Conkie JA, Wight M, JMitchell R. 1993. Protein C activity in healthy volunteers-influence of age, sex, smoking and oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 70[2]:281-285.
119. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH. 1995. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 73:876-889.
120. Taylor FB, Toh C-H, Hoots WK, Wada H, Levi M. 2004. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86:1327-1330.
121. ten Cate H. 2000. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 28:S9-11.
122. van Hinsbergh VW, Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. 1985. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 65:444-451.

123. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. 2000. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 28[6]: 1871-1876.
124. Villar J, Maca-Meyer N, Perez-Mendez L, Flores C. 2004. Bench-to-bedside review: Understanding genetic predisposition to sepsis. *Critical Care* 8:180-189
125. Vinazzer H. 1989. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 15:347-352.
126. Vincent JL. 1997. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 25:372-374.
127. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710.
128. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26:1793-1800.
129. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. 2001. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869-1878
130. Wheeler AP, Bernard GR. 1999. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207-214.
131. White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. 2000a. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococcemia. *Blood* 96:3719-3724.
132. White B, Schmidt M, Murphy C, Livingstone W, O'Toole D, Lawler M, O'Neill L, Kelleher D, Schwarz HP, Smith OP. 2000b. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line. *Br J Haematol* 110:130-134.
133. Wilson RF, Farag A, Mammen EF, Fujii Y. 1989. Sepsis and antithrombin III, prekallikrein, and fibronectin levels in surgical patients. *Am Surg* 55:450-456.
134. Wilson RF, Mammen EF, Tyburski JG, Warsow KM, Kubinec SM. 1996. Antithrombin levels related to infections and outcome. *J Trauma* 40:384-387.
135. Yan SB, Dhainaut JF. 2001. Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 29:S69-S74.
136. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. 2001. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 120:915-922.

10. Anhang

Patientendokumentationsbogen

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster ?

Erhebungsbogen Deckblatt

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum: 22.03.00

Pers-Nr 200010100

ITS-Nr 1

Patient suchen

Letzter Patient

Patient hinzufügen

← →

Zu Start

Aufnahme

Interkurrente Diagnosen / OP Indikationen Scores

Fall-Nr.: 50 Gewicht [kg]: 140

Geschlecht: männlich Größe [cm]: 182

Übernahme: anderes Krankenhaus ☒ Antibiotika-Therapie vor Aufnahme auf ITS

Aufnahme Klinikum: 05.04.01 Entlassung Klinikum: 01.06.01 Entlassungsart Klinikum: verstorben an Sepsis

Aufnahme ITS: 20.04.01 Entlassung ITS: 01.06.01 Entlassungsart ITS: verstorben an Sepsis

Aufnahmediagnose: ICD-10

Akutes Nierenversagen, nnbez N17.9

Hauptdiagnosen

Hauptdiagnosen	ICD10
Pneumonie durch Pseudomonas	J15.1
Sepsis, nnbez	A41.9
Subarachnoidalblutung, vom Karotissiphon ori	I60.0

Datensatz: 1 von 3

Nebendiagnosen

Nebendiagnosen	ICD10
Abnormer Glukosetoleranztest	R73.0
Nnbez unerwünschte Nebenwirkung eines A	T88.7
Harnwegsinfektion, Lokalisation nnbez	N39.0
Arzneimittelinduzierte Adipositas	E66.1

Datensatz: 1 von 8

McCabeKlassifizierung: nonfatal

Datensatz: 1 von 12

ICD10 Nebendiagnosen

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster ?

Erhebungsbogen Deckblatt

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum: 22.03.00

Pers-Nr 200010100

ITS-Nr 1

Patient suchen

Letzter Patient

Patient hinzufügen

← →

Zu Start

Aufnahme

Interkurrente Diagnosen / OP Indikationen Scores

Interkurrente Diagnosen:

Interkurrente Diagnosen	ICD10	Datum
Masern, kompliziert durch Meningitis	B05.1	05.04.01
Sepsis, nnbez	A41.9	05.04.01
*		

Datensatz: 2 von 2

Operationen:

Operationen	ICPM	Datum
Lumbale Liquorpunktion zur Liquorentnahm	1-204.2	5.4.01
*		

Datensatz: 1 von 1

Fall-Nr.: 50

Datensatz: 1 von 12

Datum der OP

Microsoft Access

Erhebungsbogen Deckblatt

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum: 22.03.00

Pers-Nr. 200010100

ITS-Nr. 1

Patient suchen

Letzter Patient

Patient hinzufügen

Zu Start

Aufnahme | Interkurrente Diagnosen / OP | Indikationen | Scores

Postoperative Patienten

☐ Severe Sepsis / Septic Shock

☐ Polytrauma

☐ Eingriff an den Herzkranzgefäßen (ACVB)

☐ Eingriff an peripheren Gefäßen

☐ Eingriff an Herzklappen

☐ Transplantation

Chirurgischer Eingriff

☐ Ösophagus

☐ Ösophagus

☐ Thorax

☐ Gastrointestinaltrakt

☐ Urogenitaltrakt

☐ Intrakraniell

☐ Wirbelsäule

☐ Neurochirurgie

Postoperatives Organversagen

☐ neurologisch

☐ kardiovaskulär

☐ respiratorisch

☐ gastrointestinal

☐ metabolisch

☐ renal

Sonstiges:

Nichtoperative Patienten

☒ Severe Sepsis / Septic Shock

Respiratorische Insuffizienz durch

☐ Asthma / Allergie

☐ Chronische obstruktive Lungenerkrankung

☐ nicht kardiogenes Lungenödem (ARDS)

☐ Atemstillstand

☐ Aspiration

☐ Intoxikation

☐ Lungenembolie

☐ Infektion

☐ Neoplasie

Dekompensierte Herzinsuffizienz durch

☐ Arterieller Hypertonus

☐ Arrhythmien

☐ Intrakranielle Blutung

☐ Intoxikation (Medikamente, Drogen)

☐ Diabetisches Koma / Ketoazidose

☐ Gastrointestinale Blutung

☐ Leberversagen

☐ Pankreatitis

☐ Alkoholdehium

Andere Organversagen

☒ neurologisch

☐ kardiovaskulär

☒ respiratorisch

☐ gastrointestinal

☐ metabolisch

☐ renal

Sonstiges:

Fall-Nr. 50

Datensatz: 1 von 12

Nichtoperativer Patient: Andere Organversagen neurologisch

Microsoft Access

Erhebungsbogen Deckblatt

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum: 22.03.00

Pers-Nr. 200010100

ITS-Nr. 1

Patient suchen

Letzter Patient

Patient hinzufügen

Zu Start

Aufnahme | Interkurrente Diagnosen / OP | Indikationen | Scores

APACHE II/SAPS II-Score:

am meisten von der Norm (cut-off in Klammern) abweichende 24-Stunden-Werte bei "!" Text beachten!

Alter [Jahre] 28

GCS I 6

Temp [°C] (37,2) 38,9

Atemfreq [1/min] (18) 16

Herzfrequenz [1/min] (90) 110

Syst. BD (mmHg) 75

Diast. BD (mmHg) 35

MAP I (mmHg) (90) 59

Hämatokrit [%] (38) 23

PaO2 I [kPa] (min) 7.11

art. pH 7.51

HCO3 [mmol/l] 32,1

K [mmol/l] (4,5) 3,9

Na [mmol/l] (140) 126

Leukozyten [μl] 23800

Bilirubin [mmol/l] (max) 25,4

Kreatin. [μmol/l] (88,4) 89

Harnstoff [mmol/l] (max) 10,8

Urin [ml] Zeit[h] 925 14

Cholesterin [mmol/l]

HDL-Cholesterin

LDL-Cholesterin

Art der Zuweisung

nicht operativer Notfall

Akute Niereninsuffizienz!

nein

Katecholamin-Therapie!

ja

Chronische Erkrankungen

☐ Leberzirrhose!

☐ Niereninsuffizienz!

☐ Herzinsuff. NYHA IV!

☐ Immunschwäche!

☐ schwere Lungenerkrankung!

SAPS-II Berechnung

Alter (Jahre) 0

Herzfrequenz (bpm) 0

SAP (mmHg) 0

Temp (°C) 0

Ox-Index I (mmHg) 0

Urin (ml/d) 0

Harnstoff (mmol/l) 0

Leukos 0

K+ (mmol/l) 0

Na+ (mmol/l) 0

HCO3 (mmol/l) 0

Bilirubin (mmol/l) 0

GCS 0

Chron.-Erkrank. 0

Aufnahmeart 0

SAPS-II berechnen

Apache-II-Score: (Punkte) 25

SAPS-II: (Punkte) 38

Injury Severity Score

Schädel und Hals 0

Gesicht 0

Thorax 0

Abdomen 0

Extremitäten 0

Haut 0

Fall-Nr. 50

Datensatz: 1 von 12

Alter des Patienten

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr: 50

Vorname: Michael

Name: Muster

Geb-Datum: 22.03.00

ITS-Nr: 1

Pers-Nr: 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Labor

Cut-Off in Klammern

Quick (min) [%]:	58	PTT (max) [s]:	49.2	Fibrinogen (g/l):	3.4
ATIII (min) [%]:	31	D-Dimere (max) [µg/ml]:		Thrombos [x10 ⁹] [min]:	112
Leukos (µl):	23800	CRP (max) [mg/l]:	165.3	PCT (max) [ng/ml]:	11
Laktat (max) [mmol/l]:	4.6	Bilirubin ges (max) [µmol/l]:	25.4	Kreatinin (max) [µmol/l]:	89
Krea-Cl. (min):		BE (min):	5.7	Albumin (min) [g/l]:	8.6
LBP [µg/ml]:		Protein C:		IL-6 [pg/ml]:	
VwF-Ag:		e-Selektin:		SICAM-1:	
Thrombomodulin:		mRNA:		DNA:	

Datensatz: 1 von 12

Welche ITS

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr: 50

Vorname: Michael

Name: Muster

Geb-Datum: 22.03.00

ITS-Nr: 1

Pers-Nr: 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Medikamente

Antikoagulantien

Medikamente: frakt. Heparin Dosis: 0

Katecholamine (mind 1 Stunde)

☒ Adrenalin Dosis [µg/kg/min]: 0.12 ☒ Noradrenalin Dosis [µg/kg/min]: 0.13

☒ Dobutamin Dosis [µg/kg/min]: 4.2 ☐ Dopamin Dosis [µg/kg/min]: 0

☐ PDE-Hemmer Dosis [mg/h]: 0 ☐ Vasopressin Dosis [µg/kg/min]: 0

Diuretika

☐ Furosemid Dosis [mg/h]: 0

Sonstige

☐ Hydrocortison Dosis [mg/h]: 0 ☐ Immunsuppressiva [HTx]: keine

[HTx]: keine

[HTx]: keine

keine
ATG
Cellcept
Ciclosporin
Cortison-high dose
Prograf

Datensatz: 1 von 12

Medikamente Sonstige Immunsuppressiva

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Studienmedikamente

Medikament [Einheit]	Dosis
Chiron	
Cortikus	
Fresenius	
ICOS	
IL2RA	

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 1

Name des Studienmedikamentes

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Blutprodukte

Blutprodukte

☒ EK/24h [n] 5 ☐ FFP/24h [n] ☐ TK/24h [n]

☐ ATIII/24h [IE] ☐ PPSB/24h [IE] ☐ Haemokomp / 24h [g]

Sonst / 24h: Dosis:

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Blutprodukte EK Dosis

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr 1

Pers-Nr 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Invasive Maßnahmen

Invasive Maßnahmen

Nieren-Ersatzverfahren: Summe Stunden: 0

Mechanische Kreislaufunterstützung: ja, auch von 4:00 bis 8:00 morgens
nein

Sonstige Verfahren:

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 12

Invasive Maßnahmen Nierenersatzverfahren

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr 1

Pers-Nr 200010100

Patient suchen

← →

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

SOFA-Score

Laborwerte

☒ Beatmung PaO₂/FiO₂: 55 peep: 5

PaO₂: 120 GCS(best points): 6 Diurese [ml/24h]: 2356

O₂-Zufuhr [l/min]: MAP(mmHg): 59

Thrombozyten: Labor Bilirubin: Labor Kreatinin: Labor

Dopamin Dosis: Medikamente Dobutamin Dosis: Medikamente Adrenergetika mind 1 Stunde

Noradrenalin Dos: Medikamente Adrenalin Dosis: Medikamente Dosis µg/kg/min

Kreislaufunktions-Score: 4 Respirations-Score: 4 Nierenfunktions-Score: (fehlt)

Gerinnungs-Score: 1 Leberfunktions-Score: 1

Berechnen

SOFA-Score: (Punkte) 13

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Kreatinin < 110 µmol/l
1 Kreatinin 110 - 170 µmol/l
2 Kreatinin 171 - 299 µmol/l
3 Kreat. 300 - 440 µmol/l oder Diurese < 500ml/die
4 Kreat. > 440 µmol/l oder Diurese < 200ml/die

Augen öffnen: 0 GCS: 9

Verbale Antwort: 0

Motorik: 0

Berechnen

Datensatz: 1 von 12

SOFA-Score Nierenfunktion

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr 1

Pers-Nr 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor | Medikamente | Stud.-Med. | Blutprod. | Invasiv | SOFA | MIBi Proben | MIBi Serologie | Fokussuche | CDC | Sepsis | Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

Mikrobiologische Diagnostik

Probe: BAL vom: 05.04.01 Erreger: Haemophilus influenzae

Konsequenz: A H W D K ☒ Sonstige Konsequenz: ☐ Relevanter Keimbefund ☒

Probe: Blutkultur vom: 06.04.01 Erreger: Stenotrophomonas maltophilia

Konsequenz: A H W D K ☒ Sonstige Konsequenz: ☐ Relevanter Keimbefund ☒

Probe: vom: Erreger:

Konsequenz: A H W D K Sonstige Konsequenz: ☐ Relevanter Keimbefund ☐

Warnung

Bitte Kriterium für Sepsis ab Abnahmedatum prüfen

OK

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 2 von 2

Datensatz: 1 von 12

Formularansicht

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr 1

Pers-Nr 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor | Medikamente | Stud.-Med. | Blutprod. | Invasiv | SOFA | MIBi Proben | MIBi Serologie | Fokussuche | CDC | Sepsis | Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

FallNr: 50

Index: 4933

MIBi Serologie / Viren

☒ Pilz-Ser. vom: Ag Titer: IgM Titer:

Konsequenz: A H W D K Sonstige Kons.: ☐ Candida alb. ☐ Aspergillus ☐ Candida Ssp. ☐ Relevanter Keimbefund ☐ Sonstige:

☐ Virus Diag. vom: Virus: Ag Titer: IgM Titer:

Konsequenz: A H W D K Sonstige Kons.:

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 1

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 12

Bereit

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster ?

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 1

Diagnostische Maßnahmen zur Fokussuche / Bildgebende Verfahren

Diag. Maßnahme	Indikation	Ergebnis	A	H	K	D	K	Andere Konsequenz	T	A	K	Andere Ort
CT	Infektio											
*		Befund spricht für eine Infektion Kein Anhalt für Infektion Keine Angaben Unsicherer Befund										

Diagnostische Maßnahmen zur Fokussuche / Operationen

Diag. Maßnahme	Indikation	Ergebnis	A	H	W	D	K	Andere Konsequenz
Bronchoskopie	Andere Indikation	Unsicherer Befund						
*								

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 1

Datensatz: 1 von 12

Bereit

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster ?

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

CDC-Kriterien

<input type="checkbox"/> Harnwegsinfekt	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Symptomatische Bakteriurie	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> sonst. Infekt. hamprod. Organe	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> oberflächliche chir. Wundinf.	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> tiefe chir. Wundinfektion	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Inf. OP-Ort ohne Wundinfektion	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Pneumonie	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input checked="" type="checkbox"/> Tracheobronchitis	Diagnose: wahrscheinlich	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Intracranelle Infektion	Diagnose:	Fokus bei Sepsis: definitiv unwahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Meningitis / Ventrikulitis	Diagnose:	Fokus bei Sepsis: wahrscheinlich
<input type="checkbox"/> Endokarditis	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Myokarditis / Perikarditis	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Mediastinitis	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Inf. d. Gastrointestinaltrakt	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Gastroenteritis	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
<input type="checkbox"/> Intraabdominelle Infektion	Diagnose:	Fokus bei Sepsis:
Sonstige Infektion:		
Dekubitus Kopf/Trochanter	Diagnose: wahrscheinlich	Fokus bei Sepsis: wahrscheinlich

Neue Infektionen als interkurrente Diagnosen eintragen !!

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 12

Bereit

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

Kriterien für Severe Sepsis oder Septic Shock

Kriterien erfüllt für: keine Sepsis Septic Shock Severe Sepsis SIRS

Schwere inflammatorische Reaktion mind. 2 Kriterien

☒ Hyper-/ Hypothermie > 38,9 °C

☒ Tachykardie Herzfrequenz [1/min]: 110

☐ Tachypnoe Atemfreq. spont. [1/min]: 16

☐ Arterieller CO2 [kPa]: 5,25

☒ Leukopenie / -zytose siehe Labor

Akute infektiöse Organdysfunktion mind. 1 Kriterium

☐ Thrombozytopenie / Thrombozytenabfall siehe Labor

☒ Hypoxämie siehe SOFA

☒ Hypotension SAP:

☒ Renale Dysfunktion siehe Labor

☒ Metabolische Azidose siehe Labor

Septischer Schock Kriterium 1 und 2, sowie siehe Labor / Medikamente

☐ Hypotension, die den Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 1 von 12

Bereit

Microsoft Access

Erhebungsbogen Verlaufsbogen

Fall-Nr. 50

Vorname Michael

Name Muster

Geb-Datum 22.03.00

ITS-Nr. 1

Pers-Nr. 200010100

Patient suchen

Zu Start

Labor Medikamente Stud.-Med. Blutprod. Invasiv SOFA MiBi Proben MiBi Serologie Fokussuche CDC Sepsis Antibiotika

ErhebungsDatum: 05.04.01

ITSTag: 1

Datensatz hinzufügen

Letzter Datensatz

Vorheriger Datensatz

Nächster Datensatz

Antibiotika-Therapie

Antibiotikum	Tage	Indikation	Applikation
Cefazidim	1	Kalkulierte Antibiotikatherapie	Systemisch
Amoxicillin / Clavulansäure	3	Eregerspezifische Antibiotikatherapie	Systemisch
Trimethoprim / Sulfamethoxazol	1	Eregerspezifische Antibiotikatherapie	Systemisch
*		Eregerspezifische Antibiotikatherapie	
		Kalkulierte Antibiotikatherapie	
		Prophylaktische Antibiotikatherapie	

Fallnummer: 50 ErhebungsDatum: 05.04.01 index: 4933

Datensatz: 3 von 3

Bereit

11. Danksagung

Für die Ermöglichung dieser Arbeit möchte ich dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Herrn Prof. Dr. K. Reinhart, danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Frank Martin Brunkhorst, der mir stets ein Ansprechpartner war, unkompliziert Zeit für Hilfe und Kritik fand und somit wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Frau E. Kuhnt (Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie Universität Leipzig) bedanken.

Ein Dankeschön auch an meine Doktoranden-Kollegin Ulrike Burgett und die Studienschwester der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der FSU-Jena: Ohne das angenehme Arbeitsklima sowie der gut funktionierenden Absprachen und Arbeitsteilungen wäre die Studie sicherlich nicht zustande gekommen

12. Curriculum Vitae

Persönliches

Name: Stefan Hagel
Geboren am: 9. Juni 1978 in Biberach/Riss
Familienstand: ledig
Wohnhaft in: 88400 Biberach, Kolpingstrasse 8
E-mail: hagel.stefan@web.de

Schulischer Werdegang

09/1984 - 07/1988 Braith-Grundschule Biberach
09/1988 - 07/1994 Bischoff-Sproll-Realschule Biberach
09/1994 - 07/1997 Gebhard-Müller-Wirtschaftsgymnasium Biberach

Wehrdienst

07/1997 - 07/1998 Zivildienst / Rettungsdienst Deutsches Rotes Kreuz Biberach

Studium

10/1998 - 09/2000 Vorklinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität Jena
10/2000 - 03/2004 Klinisches Studium, Friedrich-Schiller-Universität Jena
04/2004 - 03/2005 Praktisches Jahr
04/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktika/Tätigkeiten

07/2003 - 08/2003 Forschungsstipendium der International Federation of Medical Students` Association: „Sepsis: a biohumeral study“, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Triest

04/2004 - 07/2004 PJ Tertial, Klinik für Innere Medizin, Letterkenny-General Hospital, Irland

08/2004 - 11/2004 PJ Tertial, Klinik für Chirurgie, Universität Gondar, Äthiopien

12/2004 - 03/2004 PJ Tertial, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena

05/2005 – 06/2005 Unterassistent, Klinik für Anästhesiologie Ospedale Civico, Lugano

Jena, den 16. Juli 2005

[Stefan Hagel]

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
 - OA Dr. med. Frank Martin Brunkhorst
(Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der FSU-Jena)
 - Evelyn Kuhnt
(Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie Universität Leipzig)
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 16. Juli 2005

Stefan Hagel, Verfasser